FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1967 No 37

TRAITEMENT DE LA MENACE D'ACCOUCHEMENT PREMATURE PAR L'ISOXSUPRINE

THESE

présentée pour le Doctorat en Médecine

par

Bernard VETTER

Né le 25 mars 1939

Président : M. R. GANDAR

Professeur de Clinique Gynécologique et Obstétricale

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1967 No 37

TRAITEMENT DE LA MENACE D'ACCOUCHEMENT PREMATURE PAR L'ISOXSUPRINE

THESE

présentée pour le Doctorat en Médecine

par

Bernard VETTER

Né le 25 mars 1939

Président : M. R. GANDAR

Professeur de Clinique Gynécologique et Obstétricale

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM. CLAVERT Jean
Doyens honoraires	CALLOT Jacques
	FONTAINE René
Assesseur	CALLOT Jacques

PROFESSEURS TITULAIRES

MM.	
ARON Claude	Histologie
BASSET André	Clinique Dermatologique
BUCK Paul	Chirurgie Infantile
CALLOT Jacques	Parasitologie
CHAMBRON Jacques	Physique Biologique
CHAUMONT André	Médecine Légale et Sociale
CLAVERT Jean	Embryologie
FONTAINE René	Clinique Chirurgicale A
GANDAR Robert	Clinique Gynécologique
GREINER Georges	Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
GROS Charles	Electro-Radiologie
JUNG Adolphe	Chaire de Pathologie et Clinique Séméiologique chirurgicales
KAMMERER Théophile	Clinique Psychiatrique
KAYSER Charles	Physiologie
KLEIN Marc	Biologie Médicale
KORITKE Jean-Georges	Anatomie Normale
LE GAL Yvon	Anatomie Pathologique
MANDEL Paul	Chimie Biologique
METZ Bernard	Physiologie Appliquée
METZGER Henri	Thérapeutique
MINCK Raymond	Chaire de Bactériologie, Virologie, Immunologie Générale.
NORDMANN Jean	Clinique Ophtalmologique

OUDET Pierre	Pneumo-Phtisiologie
SACREZ Robert	Pédiatrie et Puériculture
STAHL Jules	Clinique Médicale B
STEPHAN Frédéric	Pathologie Expérimentale
THIEBAUT François	Clinique Neurologique
VEDRINE Jean	Stomatologie
WAITZ Robert	Hématologie
WARTER Julien	Clinique Médicale A
WEISS Alfred	Clinique Chirurgicale B
N...	Hydrologie
N...	Hygiène
N...	Pharmacologie et Médecine Expérimentale

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM.

BRONNER Albert	Clinique Ophtalmologique
MARESCAUX Jean	Histologie
MARX Charles	Physiologie
MAYER Georges	Hématologie
ROHMER Francis	Clinique Neurologique
SEROR Joseph	Pathologie Chirurgicale
WINCKLER Georges	Anatomie

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.

BATZENSCHLAGER André	Anatomie Pathologique
BURGHARD Guy	Pneumo-Phtisiologie
DORNER Marc	Clinique Médicale B
KARLI Pierre	Biologie Médicale
MANTZ Jean-Marie	Clinique Médicale A
MULLER Pierre	Gynécologie et Obstétrique
WITZ Jean-Paul	Clinique Chirurgicale B

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.	
ADLOFF Michel	Clinique Chirurgicale B
APROSIO Norbert	Anatomie
ASCH Léopold	Clinique Médicale A
BLOCH Roger	Pharmacologie
BOCKEL René	Clinique Médicale B
BOLLACK Claude	Clinique Chirurgicale A
BRINI Alfred	Clinique Ophtalmologique
CHAMBON Pierre	Chimie Biologique
EBTINGER René	Clinique Psychiatrique
FINCKER Louis	Clinique Médicale B
GAUTHIER-LAFAYE Pierre	Département d'Anesthésiologie
GRENIER Jacques	Clinique Chirurgicale B
HERAN Jacques	Pathologie Expérimentale
ISCH François	Clinique Neurologique
ISRAEL Lucien	Clinique Psychiatrique
JAHN Henri	Clinique Médicale B
JUIF Jean	Pédiatrie et Puériculture
KEILING Roger	Electro-Radiologie
KELLER Bernard	Gynécologie et Obstétrique(Maternité)
KEMPF François	Electro-Radiologie (clinique Médicale A)
KEMPF Yvan	Pathologie chirurgicale (Hôpital Stéphanie)
KIENY René	Clinique Chirurgicale A
KIRN André	Hygiène
KREMER Michel	Parasitologie
LANG Gabriel	Clinique Chirurgicale A
LAVILLAUREIX Jean	Bactériologie
LEVY Jean-Marc	Pédiatrie et Puériculture
MALEVILLE Jean	Clinique Dermatologique
Mme MAYER Simone	Hématologie
PHILIPPE Emile	Anatomie Pathologique
ROEGEL Emile	Pneumo-Phtisiologie
SACREZ André	Clinique Médicale A

SCHAFF Georges	Physiologie
SCHNEEGANS Ernest	Pédiatrie et Puériculture
SCHVINGT Eugène	Clinique Chirurgicale B
SCHWARTZ Jean	Pharmacologie
SIBILLY Abel	Clinique Chirurgicale A
VERGNES René	Physique Biologique
VINCENDON Guy	Chimie Biologique
WACKENHEIM Auguste	Electro-Radiologie (Clinique Neurologique)
WALTER Jean-Pierre	Electro-Radiologie
WARTER Pierre	Electro-Radiologie (Clinique Chirurgicale A)
WEILL Jean-Pierre	Clinique Médicale A
WILLARD Daniel	Pédiatrie et Puériculture

PROFESSEURS ASSOCIES

MM.	
JURKOWIC Vilo	Hématologie
PHILIPPIDES Demètre	Clinique Neurologique

AGREGES

MM. CHAMPY	Stomatologie
FRANK	Stomatologie
KLOTZ	O.R.L.
MARCOUX	Médecine Légale
MEHL	Médecine Légale

AGREGES LIBRES

MM. BEYER	MM. KUHLMANN
FORSTER	KUNTZMANN
HOLLENDER	MULLER J.N.
	VOEGTLIN

DIRECTEUR DE L'INSTITUT DENTAIRE

M. Le Professeur VEDRINE Jean

CHARGES D'UN COURS D'ENSEIGNEMENT COMPLEMENTAIRE

MM. MATHIS
MOISE
MM. SINGER
TISSIER

SECRETAIRE PRINCIPAL DE LA FACULTE DE MEDECINE

M. Gilbert KIEHL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARON Max
BURGER P.
BENOIT
ROEDERER
MM. ROHMER
SCHMID
THIODET J.
VINTEMBERGER

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ni les approuver, ni les improuver.

- SERMENT D'HIPPOCRATE -

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Le Professeur R. GANDAR

Professeur de clinique gynécologique et obstétricale
Chevalier de la Légion d'Honneur
Directeur de la clinique gynécologique et obstétricale

Qui nous a fait le très grand honneur de présider notre jury de thèse.

Qu'il nous soit permis de lui exprimer notre reconnaissance pour l'acceuil toujours bienveillant qu'il nous a réservé.

En témoignage de notre profonde admiration.

A Monsieur le Professeur Agrégé R. RENAUD

Professeur de clinique gynécologique et obstétricale à la Faculté de médecine d'ABIDJAN.

Ancien médecin chef du service de gynécologie obstétrique de l'Hopital de Sarreguemines

A qui nous devons ce sujet et qui nous a guidé dans la conduite de cette étude.

Nous gardons du séjour passé dans son service le souvenir d'un enseignement riche de son expérience et de rigueur scientifique.

En témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre respectueux attachement.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur Agrégé B. KELLER

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre gratitude pour l'intérêt qu'il a bien voulu porter à notre travail en nous faisant l'honneur de nous juger.

Monsieur le Professeur Agrégé F. MARCOUX

En gage de notre profonde reconnaissance pour la bienveillante sollicitude qu'il nous témoigne ; elle a constitué pour nous un précieux encouragement.

Monsieur le Professeur Agrégé J. JUIF

Que nous remerçions vivement d'avoir bien voulu accepter de juger notre travail.

Au Docteur TOUSSAINT

Représentant les laboratoires Clin-Byla

Qui nous a fourni la documentation et les renseignements techniques nécessaire.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de nos remerciements.

Au Docteur L. REMLINGER

L'intérêt et l'aide qu'il a apportés personnellement à ce travail nous ont été d'un précieux secours.

Au Docteur Y. CHESNET

Qui n'a jamais ménagé sa peine et a apporté une contribution diligente à cette étude.

Au Docteur D. LAPIERRE

Dont l'expérience clinique nous a été souvent utile.

En gage de notre amitié.

TRAITEMENT DE LA MENACE D'ACCOUCHEMENT PREMATURE PAR L'ISOXSUPRINE.

INTRODUCTION

GENERALITES

I. - Définition de la prématurité et de la menace d'accouchement prématuré.

II. - Avenir du prématuré

PROPHYLAXIE ET TRAITEMENT DE LA MENACE D'ACCOUCHEMENT PREMATURE

I. - Prophylaxie

II. - Traitement de la menace d'accouchement prématuré

1) Mécanisme du déclenchement spontané du travail.

2) Traitements proposés

a) traitements sédatifs et antispasmodiques

b) traitements hormonaux

L'ISOXSUPRINE

I. - Nature du produit

II. - Pharmacologie

1) étude générale
2) absorption, distribution, excrétion
3) toxicité

III. - Mécanisme d'action

IV. - Utilisation de l'isoxsuprine en obstétrique

METHODE

I. - Répartition des cas

II. - Résultats

RESUME DES CAS CLINIQUES

DISCUSSION

I. - Action de l'isoxsuprine sur l'activité utérine

1) dose de produit perfusé
2) qualité de l'inhibition
3) importance de l'étiologie
4) action de l'isoxsuprine sur le travail actif, en phase de dilatation.

II. - Effets secondaires de la perfusion d'isoxsuprine

1) effets cardio-vasculaires

2) traitements des modifications cardio-vasculaires

3) autres effets secondaires

III. - Action de l'isoxsuprine sur le foetus

1) au cours de la perfusion

2) état de l'enfant à la naissance

IV. - Discussion des échecs du traitement

INDICATIONS

CONTRE-INDICATIONS

I. - Contre-indications absolues

II. - Contre-indications relatives

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Dans ce travail, nous nous proposons de présenter l'étude de 29 cas de menace d'accouchement prématuré traités par l'Isoxsuprine dans le service de Gynécologie et d'Obstétrique de l'Hôpital de SARREGUEMINES depuis 1964.

Après des généralités consacrées à la prématurité et à ses conséquences pour l'enfant, nous passerons successivement en revue le problème du mécanisme du déclenchement du travail et les différents traitements de la menace d'accouchement prématuré. Puis nous exposerons les propriétés pharmacodynamiques de l'Isoxsuprine suivies de l'historique de son utilisation en Gynécologie et en Obstétrique. Un exposé des cas cliniques qui ont été traités et des résultats obtenus précèdera la discussion des effets de l'Isoxsuprine sur le travail prématuré, dans laquelle les effets secondaires notés chez la mère et le foetus seront envisagés. Les échecs, les contre-indications et les indications de cette drogue seront enfin discutés.

GENERALITES

I. - Définition de la prématurité et de la menace d'accouchement prématuré.

Il est difficile de donner de la prématurité une définition stricte sans avoir établi les critères de la maturité foetale. Du point de vue médico-légal, le nouveau-né à terme pèse 3.500 grammes et mesure 50 cm ; radiologiquement, la présence d'un point d'ossification dans le cartilage de l'extrémité inférieure du fémur, signe la maturité osseuse. Cette définition n'est cependant pas absolue ; les facteurs constitutionnels ou raciaux à eux seuls sont susceptibles de faire varier dans de notables proportions poids, taille et degré de développement osseux chez l'enfant dit " mature ". Il n'existe donc pas de critère absolu qui permette une définition univoque de la maturité foetale.

Peut-on définir la durée d'une grossesse considérée comme normale ? En pratique hospitalière, chez une femme admise pour menace d'accouchement prématuré, le temps écoulé depuis la date de la dernière menstruation est la première indication dont dispose le médecin. La durée de la gestation normale est fixée empiriquement à 9 mois, ces 9 mois séparent la date de l'accouchement de la date du premier jour des dernières règles. L' obstétricien, lui, considère comme valeur moyenne une durée de 281 jours. A cette durée qui peut être selon les cas sensiblement plus longue ou plus courte, s'ajoute une autre inconnue, la date de l'ovulation et par conséquent, le moment de la fécondation de l'ovule.

Pour ces diverses raisons, nous considérons comme prématuré l'accouchement qui survient à partir du 6ème mois de la grossesse et avant le terme de 8 mois 1/2 (MERGER). Nous ne perdrons pas de vue que ces limites sont artificielles, et au critère chronologique, nous aurions voulu adjoindre un critère biologique, cytologique en l'occurrence, par l'examen systématique des frottis vaginaux à l'admission. Toute perturbation de l'équilibre hormonal de la grossesse se reflète sur l'état cytologique de l'épithélium vaginal. Les travaux de LICHTFUS et GANDAR ont mis en évidence les modifications observées entre la grossesse qui n'est pas à terme, où on note l'abondance des placards de cellules naviculaires et l'absence de cellules superficielles en même temps que disparaissent presque complètement les placards de naviculaires. La menace d'accouchement prématuré est annoncée par des modifications analogues (BOURG)mais il ne suffit pas d'établir la formule cytologique au moment de l'admission : les meilleures indications seront fournies par comparaison avec des examens cytologiques antérieurs. L'observation d'un frottis de type superficiel contrastant avec des examens cytologiques antérieurs, annonce la terminaison prochaine de la grossesse. Des examens répétés seront donc du plus haut intérêt au cours de la surveillance prénatale d'une gestante qui a déjà présenté des accouchements prématurés dans les antécédents.

Au cours de cette étude, il nous a été impossible de faire des frottis vaginaux de façon systématique,les patientes ayant été souvent examinées par un autre médecin dans les heures précédant leur admission. Cet examen rendait le frottis ininterprétable,l'urgence du traitement de la menace d'accouchement prématuré ne permettant jamais d'attendre le résultat d'un tel examen. En pratique,nous avons dû nous satisfaire de deux critères pour définir la menace d'accouchement prématuré :date des dernières règles principalement,en tenant compte des caractères des cycles antérieurs, et mesure de la taille utérine, nous permettant d'évaluer approximativement la taille de l'enfant.

II. - Avenir du prématuré.

Le risque foetal consécutif à l'accouchement prématuré, merite les recherches effectuées et les efforts consentis tant par l'obstétricien que par lé pédiatre et par le sociologue. Rappelons que l'interruption prématurée de la grossesse représente 8 à 12 % des naissances, qu'elle est la complication la plus fréquente de la seconde moitié de la gestation et la principale cause de la mortalité néonatale. Le troisième trimestre de la gestation est marqué par la maturation des structures histologiques, nerveuses et humorales des différents appareils de l'organisme foetal alors que sa morphologie ne va guère changer jusqu'à la naissance à terme. Sur cet enfant aux structures immatures, fragile par excellence, les traumatismes mécaniques et chimiques auxquels s'ajoute parfois l'infection, auront de lourdes conséquences (MAYER). En effet, le crâne du prématuré n'a ni la morphologie ni la résistance de celui de l'enfant mature ; la descente de la tête se fera à travers une filière pelvigénitale qui n'est pas préparée à livrer un passage atraumatique. L'action du muscle utérin est moins efficace sur un petit mobile. Le travail sera ou trop lent ou trop rapide, dans les deux cas générateur d'anoxie, et l'administration de certaines drogues visant à corriger la mauvaise qualité des contractions n'est pas sans retentir sur l'état foetal. On observera un plus grand nombre de présentations du siège dont le pronostic est sombre chez le prématuré : la mortalité néo-natale dans cette présentation est double de celle qu'on observe en présentation céphalique (LACOMME). Le dégagement pose également le problème de la résistance qu'oppose le périnée : la plupart des auteurs s'accordent pour dire qu'il faut lever tout obstacle à l'expulsion. D'où la nécessité d'une épisiotomie large ou l'emploi de spatules de préférence aux forceps. La rupture prématurée des membranes si fréquente pourra entrainer une infection amniotique.

A la naissance, la traduction de ces troubles sera souvent la mort apparente nécessitant une réanimation plus ou moins longue, et plus tardivement le syndrôme de la membrane hyaline.

Le poids permet en général de porter un pronostic assez exact quant aux chances de survie de cet enfant et à la possibilité de séquelles. Un poids inférieur à 2.500 grammes, caractéristique pour le pédiatre de la prématurité, se retrouve dans plus de 50 % des cas de mort néonatale. Le taux de mortalité s'élève de façon impressionante quand le poids est inférieur à 1.500 grammes. Cette valeur marque la limite inférieure des bons cas ; les enfants pesant moins de 1.500 grammes décèdent dans 50 % des cas. Enfin, 10 % seulement des enfants dont le poids est inférieur à 1.000 grammes survivront. Ces chiffres sont retrouvés dans toutes les statistiques qu'elles soient françaises (PIGEAUD et LEBRAT, HARTEMANN et Coll.) ou étrangères (GREENHILL, APGAR).

Mais là, ne s'arrêtent pas les conséquences de l'accouchement prématuré, et si l'enfant survit, les signes d'atteintes neuropsychiques sont très fréquents. A la Clinique Baudeloque, MINKOWSKI après avoir suivi 313 enfants prématurés de l'âge de 3 à 12 ans, n'en trouve que 157 qui soient cliniquement normaux. Tous les autres présentent à des degrés divers des retards psychomoteurs, des troubles du langage, des convulsions, des troubles oculaires divers, isolés ou associés.

Les retards scolaires sont fréquents ; une rééducation spécialisée, pénible pour la famille, longue et couteuse pour la société, est souvent nécessaire, mais ne porte pas toujours ses fruits, abandonnant à lui-même un être instable et inadapté.

Ces résultats souvent décourageants n'ont pourtant été obtenus que grâce à un ensemble de soins attentifs et compétents et de techniques d'élevage bien codifiées, ce qui ne laisse que peu d'espoir à une amélioration importante de ces pourcentages. De telles raisons doivent donc nous pousser à diriger notre effort actuel vers la prophylaxie et un traitement précoce de la menace d'accouchement prématuré.

Le meilleur traitement de la prématurité reste en effet la prévention de l'accouchement prématuré.

PROPHYLAXIE ET TRAITEMENT DE LA MENACE D'ACCOUCHEMENT PREMATURE.

I. - Prophylaxie :

Le Congrès de Lille (1963) portant sur les aspects médico-sociaux de l'accouchement prématuré a souligné la valeur de l'amélioration des conditions de vie mais surtout d' un contrôle prénatal strict et consciencieux. La gestante devra être vue fréquemment afin que tout syndrôme pathologique soit décelé à temps. Il en est de même et à double titre, lorsque des antécédents d'accouchement prématuré auront attiré l'attention. Dans ce domaine, le médecin peut agir et doit jouer un rôle d'informateur dès la première consultation prénatale. Il reste malheureusement les cas où la menace d'accouchement prématuré apparait brutalement au cours d'une grossesse jusque là sans histoires, la gestante arrivant en milieu hospitalier alors qu'un travail efficace s'est installé depuis quelques heures.

II. - Traitement de la menace d'accouchement prématuré :

1) Mécanisme du déclenchement spontané du travail :

Parmi les nombreuses théories qui ont essayé d'expliquer ce mécanisme, deux ont émergé et opposent actuel-

lement les physiologistes : théorie progestéronique de CSAPO et théorie ocytocinique de CALDEYRO-BARCIA et ALVAREZ.

La théorie progestéronique, dont les bases expérimentales sont dues aux travaux de CORNER et ALLEN, COURRIER, et REYNOLDS, est soutenue par CSAPO et Coll. L'activité utérine serait bloquée pendant la grossesse sous l'action de la Progestérone ; la chute du taux sanguin de cet hormone déterminerait la libération de l'activité utérine et le début du travail. Or la plupart des travaux montre que la Progestérone continue à être secrétée en fin de grossesse. CSAPO a tenté d'expliquer cette contradiction en évoquant la possibilité d'une action placentaire de la Progestérone sur le myomètre. L'effet inhibiteur serait maximum au niveau de l'insertion placentaire, les taux humoraux de l'hormone ne rendant pas compte de son utilisation au niveau utérin. L'administration intra-amniotique de Progestérone en fin de grossesse, provoquerait d'après HENDRICKS, une diminution constante de l'activité utérine.

Par suite de la distension utérine et de la croissance foetale, une partie de plus en plus grande du myomètre échappe à l'influence inhibitrice du placenta et reprend son activité propre. La dominance des zones actives sur les zones inactives marque le début du travail. Pour BENGTSSON, il y aurait en fin de grossesse modification du métabolisme de la Progestérone : la fibre utérine ne serait plus sensible à l'action relaxante de l'hormone, ce qui entrainerait la mise en route du travail.

La théorie ocytocinique est celle de l'Ecole de MONTEVIDEO, dont le chef de file est CALDEYRO-BARCIA. Cet auteur admet que l'action inhibitrice de la progestérone sur la motilité utérine a lieu jusqu'à la 32 ème semaine environ. Le travail se déclenche ensuite par la mise en jeu d'un réflexe utéro-hypothalamique : la distention progressive de l'orifice cervical entrainerait ce réflexe aboutissant à la sécrétion d'Ocytocine. Les taux sériques de plus en plus importants de cette hormone induiraient progres-

sivement le travail. En fait, les méthodes les plus perfectionnées de dosage de l'Ocytocine ne sont pas capables de relever des taux actifs de cette hormone immédiatement avant le travail, et si l'Ocytocine joue un rôle dans le contrôle du travail, il n'est pas possible d'affirmer qu'elle est responsable de son déclenchement.

Le problème du mécanisme du déclenchement du travail reste donc obscur ; les théories se basent sur des expériences sérieuses mais toujours critiquables et attaquables. Il semble qu'un facteur , la distension utérine , intervient ; il pourrait concilier des points de vue apparemment opposés, dans l'état actuel de nos connaissances. Il n'est donc pas possible de proposer à la menace d'accouchement prématuré un traitement étiologique efficace. Il faudra recourir à un traitement symptomatique visant à inhiber rapidement l'activité utérine, quitte à traiter en même temps ou par la suite un état pathologique associé.

2) Traitements proposés :

S'il est actuellement possible de stimuler l'activité utérine par les Ocytociques,le problème de l'inhibition de cette activité n'est pas résolu de manière satisfaisante. Des propriétés utéro-relaxantes et antispasmodiques ont été attribuées souvent de manière empirique à un grand nombre de substances.

a) traitements sédatifs et antispasmodiques :

- les anesthésiques : administrés au cours du travail, les anesthésiques par inhalation sont peu actifs; seul l'Halothane qui déprime la fréquence, l'intensité et la durée des contractions, amène un relachement total de l'utérus (MERGER et Coll.). Cette action cesse quand on arrête l'administration du produit et l'activité utérine reprend spontanément. Pendant l'anesthésie par

ce produit, la perfusion d'Ocytocine n'a pas d'action sur la motilité utérine.

VASICKA et KRETCHMER ont obtenu l'abolition presque totale du travail sous l'action du mélange Protoxyde d'Azote + Ether.

Les anesthésiques de longue durée sont administrés par voie intra - veineuse. MERGER et Coll. ont étudié lors du travail à terme l'action du Thiopenthal, de l'Hydroxybutyrate de Sodium et de l'Hydroxydione.

- Le Thiopental administré par voie intra-veineuse discontinue, entraine une diminution de l'amplitude et de la fréquence des contractions. Il n'y a pas de modifications du tonus de base. L'activité contractile reprend spontanément.

- l'Hydroxybutyrate de Sodium produit une augmentation de la fréquence et une faible augmentation de l'amplitude des contractions. Il augmente la sensibilité du myomètre aux Ocytociques.

- l'Hydroxidione en perfusion lente à 4 % n'inhibe que très peu la contractilité : le travail n'est pas arrêté ; il semble que le produit agisse surtout en diminuant la résistance cervico-segmentaire.

Les anesthésiques de longue durée ne semblent donc pas utilisables dans le traitement de la menace d'accouchement prématuré.

- les antispasmodiques : leur action s'exerce à différents étages centraux et périphériques.
Les antispasmodiques à action centrale, opiacés et leurs dérivés, ont été le plus anciennement utilisés. Leurs propriétés spasmolytiques sont dues principalement à un effet sédatif.

- La Morphine est considérée par beaucoup comme un médicament irremplaçable dans la menace d'accouchement prématuré ; elle diminuerait la fréquence et l'intensité des contractions ainsi que le tonus basal. Cette action n'a pas été retrouvée par ESKES qui a administré la Morphine en perfusion intra-veineuse à la dose de 1,6 mg par minute. Il faut toutefois signaler qu'elle a été expérimentée par cet auteur au cours du travail normal à terme. L'inconvénient majeur de la Morphine est l'effet dépresseur exercé sur les centres respiratoires, cardiovasculaires et thermorégulateurs du foetus. Cette action est particulièrement nocive chez l'enfant prématuré, lorsque la relaxation utérine n'est pas obtenue et que l'accouchement a lieu. La mortalité qui est de 14 % passe à 25 % quand la mère a reçu de la Morphine dans les heures qui précèdent l'accouchement ; le nombre des réanimations nécessaires est multiplié par cinq (HARTEMANN, DELLESTABLE et PIERRE). Aussi est-il souhaitable d'administrer l'antidote de la Morphine, le N-Allyl-Normorphine lorsque l'arrêt du travail ne peut être obtenu ; au cours de la réanimation du nouveau-né, ce médicament peut être administré par voie ombilicale directe. Dans ces conditions et d'après ces auteurs, il semble possible d'utiliser la Morphine avec moins de danger.

- Le Dolosal, en dehors d'un effet sédatif, exerce des propriétés parasympathicolytiques et antispasmodiques de type musculotrope. Il présente les mêmes inconvénients sur l'activité des centres nerveux du foetus. Dans la menace d'accouchement prématuré, la perfusion intra-veineuse lente de 100 mg de Dolosal dans un litre de sérum glucosé par 24 heures assurerait l'arrêt du travail (MERGER et Coll.).

Nous n'en avons pas l'expérience, mais les mêmes problèmes se posent pour l'enfant en cas d'échec.

- La Spasmalgine, association du Pantopon, de la Papavérine et de l'Atrinal, a sur l'activité utérine un effet dépresseur net, mais présente les mêmes dangers pour le foetus que les opiacés.

- Le Diazépam, dérivé de la Benzodiazépine, a été utilisé en France par MULLER et Coll., par GUILHEM et Coll., et par TOULOUSE et MAFFEI. Administré à la dose quotidienne de 40 à 60 mg dans la menace d'accouchement prématuré, ce médicament a permis dans de nombreux cas une prolongation appréciable de la grossesse. Les résultats sont inégaux suivant les auteurs, mais il semble que l'arrêt du travail puisse être obtenu en moyenne dans plus de 50 % des cas. Les effets secondaires sont souvent marqués chez la mère. L'action sur le foetus serait négligeable.

Parmi les antispasmodiques à action neurotrope périphérique, certains curarisants de synthèse ont été employés à titre expérimental en Obstétrique. ALVER et Coll. ont utilisé la Succinylcholine comme utérorelaxant au cours de manoeuvres obstétricales entre la 26ème et la 43ème semaine de la grossesse. Administrée en perfusion intraveineuse, un effet puissant a été obtenu pour des doses moyennes de 0,60 à 0,80 mg par kg de poids. L'action sur le foetus est négligeable, le produit ne traversant pas le placenta à la dose de 200 mg intraveineux - MOYA et KUISSELGAARD, 1960 cité par ALVER et coll. Chez la mère on peut constater l'apparition d'apnées qui limitent l'utilisation de ce produit.

Les antispasmodiques à action neurotrope parasympathicolytique : L'Atropine a sur l'activité utérine un effet négligeable. Elle n'agirait qu'à des doses fortes, entraînant alors des effets secondaires désagréables.

La Papavérine, entraine une diminution du tonus de base, et une réduction de l'ordre de 10 mm Hg de la flèche d'intensité des

contractions (MERGER et Coll.).

Les antispasmodiques de synthèse, les plus empoyés actuellement, sont pratiquement dénués d'effets secondaires.

- Le bromure de N-Butyl-Hyoscine, corps dérivé de la Scopolamine, agit au niveau des plexus nerveux intra-pariétaux, et ne possède aucun effet atropinique. Il semble agir comme un ganglioplégique, coupant toutes les afférences nerveuses de l'utérus. MERGER et Coll. ont étudié son action. On note une diminution rapide de la fréquence et de l'intensité des contractions ainsi qu'un abaissement notable du tonus basal. Parallèlement à la diminution de l'activité utérine, on constate une diminution de la résistance cervico-segmentaire qui va se traduire par une accélération de la dilatation cervicale. L'association de ce produit avec la Noramidopyrine-Methanesulfonate a été utilisée par LANVIN dans la menace d'accouchement prématuré : un début de travail caractérisé par de petites contractions utérines avec effacement cervical, a été souvent arrêté. Dans 27 cas de menace d'accouchement prématuré, cette association médicamenteuse, associée dans 7 cas à des progestatifs, a donné 90 % de succès.

- le Tropenzile et le Bromure de Propyromazine ont un mode d'action comparable à celui du N-Butyl-Hyoscine, mais semblent incapables d'arrêter un début de travail.

- l'Aminopromazine a été employé par certains dans le travail prématuré. Dans les grossesses n'ayant pas dépassé le terme de 8 mois avec une dilatation cervicale inférieure à 2 cm, l'administration du médicament à la dose de 100 mg par jour aurait eu une action puissante : des gestations ont été ainsi préservées pendant un ou deux mois, jusqu'au voisinage du terme prévu.

- Le Phloroglucinol : au cours de l'accouchement à terme, l'association de ce produit à des opiacés aurait été suivie d'un arrêt de la dilatation et même du travail (MASSON et Coll.)

Des propriétés inhibitrices sont attribuées au Sulfate de Magnésie qui agirait au niveau de la plaque motrice et de la fibre musculaire lisse. La perfusion d'une solution à 2 % entraine une diminution nette de l'activité utérine spontanée ou induite par ocytociques (KUMAR et Coll. - HUTCHINSON et Coll.). La fibre lisse cesserait de se contracter en présence d'une concentration optimale de l'ion magnésium.

b) Traitements hormonaux :

- Les progestatifs : à la suite des travaux expérimentaux de CSAPO, il était permis d'espérer de la Progestérone une action utéro-inhibitrice. Utilisée dans le traitement de la menace d'accouchement prématuré, elle a été donnée par FUCHS et STAKEMANN à la dose quotidienne de 200 mg. L'évolution a été comparable dans le groupe des femmes qui avaient reçu la Progestérone à celle constatée dans le groupe des femmes qui avaient reçu un placebo. Dès que des symptômes cliniques nets de travail prématuré sont présents, la Progestérone s'avère incapable de déprimer l'activité utérine. Ces auteurs pensent que la Progestérone, dans sa forme habituelle, n'a pas d'action sur l'hypercontractilité utérine ; ils rejoignent ainsi l'hypothèse de BENGTSSON, selon laquelle il y aurait une modification du métabolisme de cet hormone au moment du travail ; celle-ci serait inactive si on l'administre lorsque le travail à terme ou prématuré s'est déclenché. La même expérimentation a été réalisée avec un progestatif actif par voie orale, l'Acétate de Medroxy-progestérone. BRENNER et HENDRICKS, chez deux groupes de gestantes, n'ont pas trouvé de différence dans l'évolution de la grossesse.

WOOD et Coll. ont, semble-t-il, obtenu de meilleurs résultats avec la 17-alpha-Hydroxy-progestérone. L'injection intra-musculaire d'un gramme de ce progestatif a entraîné l'arrêt du travail pendant deux à six jours lors de grossesses à terme ; dans un cas de menace d'accouchement prématuré, à la 36 ème semaine, le délai obtenu a été de 14 jours.

L'administration intra-amniotique de Progestérone entraîne une diminution de l'activité utérine spontanée (HENDRICKS). Un effet analogue a été obtenu par l'injection d'Acétate de Médroxy-Progestérone dans la cavité amniotique (WOOD). Il va sans dire que cette voie d'administration ne peut être employée que de manière expérimentale.

Le traitement par la Progestérone de la menace d'accouchement prématuré en utilisation clinique courante est inefficace quand le travail s'est déclenché ; il ne se justifie qu'en association à d'autres produits plus efficaces.

- les Oestrogènes : des travaux expérimentaux chez la lapine ont montré que l'administration d'Oestrogènes à doses croissantes entrainait l'apparition de contractions utérines spontanées et régulières. A doses très importantes, les contractions sont irrégulières ou disparaissent (CRAINICIANU). L'administration d'Oestradiol 17 Beta en perfusion ou en injections intra-amniotiques a permis de déclencher, dans certains cas, le travail lorsque la grossesse était à terme (PINTO). On ne donnera donc des Oestrogènes dans le traitement de la menace d'accouchement prématuré qu'en cas d'insuffisance oestrogénique, et une thérapeutique utéro-inhibitrice sera toujours associée.

- Relaxine ou Réléasine : Cette substance hormonale a été mise en évidence dans le corps jaune de la truie (HISHAW 1926) et dans l'ovaire de la femme au cours de

la phase lutéale (ALBERT et ZARROW, cité par BRET et Coll.). Elle a également pu être trouvée dans le sérum sanguin de la femme enceinte (POMMERENKE, cité par BRET et Coll.). L'emploi de la Relaxine dans la menace d'accouchement prématuré a donné de bons résultats à MAJEWSKI et JENNINGS. L'arrêt du travail avec poursuite de la grossesse et gain de plusieurs semaines a été obtenu dans 68 % des cas. Un délai de 4 à 6 heures a été nécessaire pour que le produit agisse. La Relaxine agirait en diminuant le tonus corporéal ; l'activité motrice du fond utérin devenant inférieure à la résistance cervicale, le processus d'expulsion serait stoppé. Tel est le mécanisme invoqué par BRET et Coll. qui ont traité par la Relaxine 31 cas de grossesses menacées d'interruption prématurée. Le pourcentage de succès est de 68,9 % (gestation évoluant au-delà d'une semaine). Dans 41 % des cas, l'accouchement a eu lieu près du terme. Le succès du traitement dépend non seulement d'un équilibre hormonal satisfaisant mais d'un travail peu important.

La majorité des autres auteurs sont moins optimistes. Administrée au cours du travail normal et prématuré, lorsque la dilatation était de 4 cm, la relaxine n'a eu aucune action sur son évolution (WARE et HAYNES). KELLY et POSSE, EMBREY et GARRET, SLATE et MENGERT ne lui accordent aucun effet.

- L'Adrénaline : une action dépressive transitoire est obtenue au cours du travail par l'injection de petites quantités d'Adrénaline (RUCKER, cité par HENDRICKS et Coll.). L'action de l'Adrénaline sur la contraction utérine a été étudiée récemment par CALDEYRO-BARCIA et POSEIRO, CIBILS, POSE et ZUSPAN et par ce dernier en collaboration avec NELSON et AHLQUIST.

a) Lorsque l'adrénaline est administrée en perfusion au cours du travail à terme, à doses croissantes de 0,06 et 0,24 mcg par kg par minute, ces auteurs ont observé :

- une diminution de l'activité utérine due à la réduction de l'intensité et de la fréquence des contractions, avec abaissement du tonus basal ;

- une reprise du travail à l'arrêt de la perfusion avec effet de"rebound"dans la moitié des cas : augmentation de l'activité utérine et du tonus basal ;

- au point de vue cardio-vasculaire, une augmentation de la tension artérielle qui à l'arrêt de la perfusion chute à une valeur inférieure à la valeur de départ ;

b) Lorsqu'elle est administrée à des doses supérieures on peut observer des extrasystoles, une hypertension artérielle et un malaise général.

La notion de récepteurs périphériques adrénergiques de type alpha et beta, d'après AHLQUIST, permet d'expliquer ces effets contradictoires :

- L'activation des récepteurs alpha provoquerait vasoconstriction, hypertension, inhibition du péristaltisme intestinal, mydriase et excitation utérine ;

-L'activation des récepteurs beta serait responsable de la tachycardie et de l'hypotension due à un effet vasodilatateur périphérique ; on observerait par activation de ces recepteurs bronchodilatation et relaxation utérine.

A doses faibles, l'Adrénaline activerait électivement les récepteurs beta.

La Noradrénaline agirait en activant presqu'exclusivement les récepteurs alpha ; son action sur les récepteurs bèta serait faible. Les travaux expérimentaux ont confirmé cette hypothèse ; la perfusion de Noradrénaline au cours du travail entraine une augmentation de l'activité utérine et du tonus basal au-dessus des valeurs de départ, avec incoordination des contractions utérines. Elle est accompagnée d'une augmentation de la tension artérielle alors qu'apparait une bradycardie importante (CIBILS, POSE et ZUSPAN).

L'extrait total de Medullosurrénale (80% d'Adrénaline et 20 % de Noradrénaline) entraine une diminution de l'intensité des contractions (effets adrénaliniques) alors que leur fréquence et leur tonus de base augmentent (effets noradrénaliniques) (CALDEYRO-BARCIA et POSEIRO).

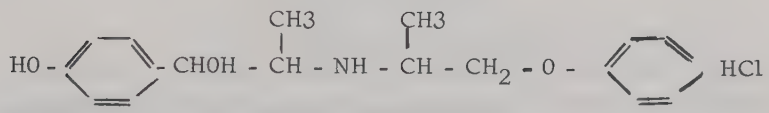
Certains sympathicomimétiques de synthèse sont supposés agir par activation élective des récepteurs béta ; ils sont employés comme vasodilatateurs périphériques. L'isoxsuprine fait partie de ce groupe de médicaments.

L'ISOXSUPRINE

I. - Nature du produit :

L'Isoxsuprine ou C.A.A. 40 est commercialisée en France par les laboratoires Clin Byla sous le nom de spécialité : Duvadilan.

Ce corps répond à la formule suivante : chlorhydrate de (Methyl-1 Phenoxy-2 Ethylamino) -2 (Hydroxy-4 Phényl) - 1 Propanol



Synthétisé par MOED et VAN DIJK en 1956, il s'apparente à l'Aleudrine et au Butylsympathol ; il peut être considéré comme une Béta-Phenoxy-Ethylamine N substituée.

La formule laissait prévoir une bonne action vasodilatatrice sans effets secondaires gênants. Ce produit devait être actif par voie orale. De ce fait, l'Isoxsuprine fut rapidement utilisée comme vasodilatateur périphérique.

II. - Pharmacologie.

BRUCKE, HERTTING, LINDNER et LOUDON, KAINDL et Coll., LISH et DUNGAN se sont attachés à l'étude de

l'action pharmacologique de l'Isoxsuprine.

1) Etude générale :

a) Action sur le système vasculaire :

L'administration intra-musculaire ou intra-veineuse de l'Isoxsuprine provoque une augmentation du débit artériel périphérique, débit mesuré par la réduction de la différence artério-veineuse en oxygène (KAINDL et Coll.) ou par mesure directe du courant sanguin au moyen d'un compteur introduit dans l'artère fémorale (SCHMID et Coll.). Cet effet sur la circulation artérielle est relativement durable et suggère l'association de propriétés vasodilatatrices périphériques et adrénolytiques (JOURDAN et FAUCON). Cette vasodilatation est également observée dans le territoire cérébral.

b) Action sur le coeur :

L'Isoxsuprine augmente la fréquence et la force des systoles cardiaques ; chez l'homme, l'étude de cette action au ballistocardiogramme a montré l'augmentation de l'amplitude des courbes enregistrées après traitement (HYMAN et WINSOR). On ne constate une tachycardie notable que dans les cas ou le produit est administré par voie intra-veineuse. La voie intra-musculaire ou orale aux doses thérapeutiques a peu d'action sur le coeur. Cet effet cardiaque est dû à la vasodilatation périphérique ; toutefois, on a noté une augmentation de la force de contraction et du rythme cardiaque de l'ordre de 10 % dans les expériences sur la préparation coeur-poumon chez le chien, où une action directe du produit sur le myocarde et le tissu nodal est donc possible. La circulation coronaire semble être améliorée par ce médicament. L'administration aux chiens non anesthésiés de 6 à 10 u.i. de Vasopressine par voie intra-veineuse entraine des troubles anoxiques au niveau du myocarde : ceux-ci sont révélés

par l'E.C.G. Ces altérations de l'E.C.G. ne se produisent pas si une injection d'Isoxsuprine (0,25 mg parkg de poids) a été réalisée 1/4 d'heure plus tôt. La Nitroglycérine, la Papavérine et la Théophylline se révèlent moins efficaces dans les mêmes conditions d'expérience.

c) Action sur les voies respiratoires :

Sur des fragments de trachée isolés, l'Isoxsuprine provoque une bronchodilatation appréciable (DUNGAN et LISH). Cet effet n'est toutefois pas très important.

d) Action sur l'intestin :

In vitro et in vivo, leproduit inhibe la motilité intestinale ; cet effet est comparable à celui de la Paravérine (DUNGAN et LISH) . Aux doses thérapeutiques, aucun effet secondaire incommodant n'a été signalé en utilisation clinique courante.

e) Action sur le rein :

L'irrigation sanguine du système rénal est augmentée ; l'administration d'Isoxsuprine n'a d'influence sur la secrétion urinaire que dans la mesure où une chute tensionnelle est observée (expériences chez le chien).

f) Action sur l'utérus :

BRUCKE et coll. firent remarquer dès 1956 que l'Isoxsuprine avait sur l'utérus de la ratte une action antagoniste de celle de l'Acétylcholine et de la Sérotonine. Quelle que soit l'espèce ou l'état hormonal de l'animal utilisé, des expériences in vitro et in vivo montrèrent que l'action spasmolytique sur la fibre utérine était 5 à 40 fois plus puissante que celle de la Papavérine. De toutes les fibres lisses, autres que vasculaires, il est apparu que c'était la fibre utérine dont la motilité était le plus profondément déprimée (DUNGAN et LISH). Ces travaux ont été confirmés par les expérimentations ultérieures de JOHNSON et coll. qui ont mis en évidence in vitro l'effet inhibiteur de

l'Isoxsuprine sur la contraction de la fibre utérine humaine. Ces premières constatations ont encouragé l'essai de ce médicament en clinique gynécologique et obstétricale.

g) Action sur la glycémie et le métabolisme glucidique :

En Obstétrique, l'administration au long cours d'Isoxsuprine à la femme enceinte ne serait pas exempte de danger si elle affectait le métabolisme glucidique ; on sait le nombre important de gestantes dont la grossesse révèle un prédiabète ou aggrave un diabète déjà connu.

L'injection intra-veineuse d'Adrénaline provoque une hyperglycémie nette (augmentation en moyenne de 0,70 g/1 à 1,20 g/1 selon ZUSPAN, NELSON et AHLQUIST). Parallèlement à cette hyperglycémie, on observe une augmentation du taux sanguin des acides gras non estérifiés (NEFA) qui passe de 800 mEq/1 à 1.500 mEq/1. Le mécanisme de ces modifications semble être l'activation par l'Adrénaline d'une lipase qui assure la transformation de graisses neutres en glycérol et en acides gras non estérifiés. L'Isoxsuprine étant un corps de la famille de l'Adrénaline, on pourrait s'attendre à trouver les mêmes modifications .

Les travaux expérimentaux chez le lapin ont montré que l'Isoxsuprine renforce l'action hyperglycemiante de l'Adrénaline. En fait, administrée seule, à la dose de 200 à 400mg par kg de poids, on n'observe, chez le chien, aucune modification de la glycémie. KAINDL et coll., qui ont donné le produit dans des cas d'artérite diabétique, n'ont remarqué aucun trouble de la glycémie, ni du besoin en Insuline ou autre hypoglycémiant. Rien ne semble donc contre indiquer l'emploi d'Isoxsuprine en cas de diabète ou de prédiabète. Nous n'avons pas connaissance de travaux sur les variations éventuelles du taux des NEFA sous l'influence de l'Isoxsuprine ; il est permis de supposer d'après ce qui précède que ces variations, si elles existent, sont négligeables.

2) Absorption, distribution et excrétion :

- le taux sanguin maximum est atteint une heure après l'administration par voie sous-cutanée ou orale. Ces taux restent constants pendant une durée de 3 heures environ (KAINDL et Coll.). Le produit est bien absorbé au niveau du tube digestif. 48 heures après ingestion, on ne trouve dans les fèces qu'une partie de la dose administrée.

- l'excrétion se fait par voie rénale sous forme libre et conjugée.

3) Toxicité :

Les tableaux qui suivent indiquent les doses léthales (DL) et toxiques de l'Isoxsuprine chez différents animaux de laboratoire.

Toxicité chez la souris : en mg/kg de poids	DLO	DL50	DL100
VOIE INTRAVEINEUSE			77
VOIE SOUS-CUTANEE	75	160	225
VOIE BUCCALE	100	200	300

Chez le cobaye la DL 100, par voie veineuse est de 84 mg/kg.

Ces valeurs sont données dans l'étude des propriétés pharmacodynamiques de l'Isoxsuprine, rapport de 1957 fourni par les laboratoires CLIN BYLA.

KAINDL et Coll. indiquent les valeurs suivantes (en mg/kg).

	DL50 chez la souris	DL50 chez le chien
VOIE BUCCALE	1100	1200 *
VOIE INTRAVEINEUSE	61	57

* les vomissements empêchèrent d'augmenter davantage la dose ; aucun décès ne se produisit à la dose indiquée.

Pour les valeurs données dans le premier tableau, les décès constatés survenaient dans les heures suivant l'administration du produit. KAINDL et Coll. donnent des valeurs sensiblement différentes, probablement dues à des variations dans les conditions d'expérience.

Un effet vasodilatateur est obtenu chez le chien à la dose de 0,1 mg à 0,5 mg par kg de poids (administration intraveineuse). Cette valeur est inférieure à 1 % de la dose léthale observée (KAINDL et Coll.). Cette marge est suffisante pour permettre sans danger l'utilisation de l'Isoxsuprine en clinique humaine.

L'administration prolongée de ce médicament à des doses supérieures aux doses thérapeutiques n'a amené, au bout de plusieurs mois de traitement, aucun trouble du développement ou de la structure tissulaires chez les animaux de laboratoire utilisés.

III. - Mécanisme d'action

L'Isoxsuprine semble agir de façon sélective sur la musculature lisse des vaisseaux sanguins et de l'utérus. Le point d'impact de son action est-il un récepteur périphérique spécifique ou la fibre lisse elle-même ? Y-a-t-il action par l'intermédiaire d'un médiateur chimique ?

BRUCKE et Coll. ont mis en évidence une action antagoniste de celle de l'Acétylcholine. L'Actétylcholine administrée en perfusion, induit une augmentation de l'activité utérine (SALA et FISH). Cette hypercontractilité utérine serait due à un effet muscarinique, annulé par l'Atropine. L'Acétylcholine jouerait selon ces auteurs un rôle primordial dans le mécanisme du déclenchement du travail. L'Isoxsuprine, corps sympathicomimétique, pourrait agir comme antagoniste fonctionnel de l'Acétylcholine. Il est cependant supposé par la majorité des auteurs que l'Isoxsuprine agit en stimulant les hypothétiques récepteurs Béta qui transmettraient à la musculature lisse l'effet inhibiteur des substances adrénergiques (AHLQUIST, cité par STANDER). L'Adrénaline, administrée à la dose de 1 à 4 mcg par kg de poids chez le chien, provoque une hypertension artérielle franche. Lorsqu'on associe l'Isoxsuprine, cette hypertension s'atténue pour une dose de 0,05 mg par kg et disparait à la dose de 0,2 mg par kg. L'augmentation de la dose (1 à 2 mg par kg) inverse l'effet hypertenseur de l'Adrénaline. Il est possible d'évoquer l'activation élective des récepteurs béta par l'Isoxsuprine.

Dans un article récent, STANDER (1966) a étudié l'action de l'Isoxsuprine sur la fibre utérine après blocage électif des récepteurs Béta par le MJ 1999 (ou 4-2-Isopropylamino-1 hydroxyethyl - Méthanesulfonamide). Il semble que l'action utéro-inhibitrice de l'Isoxsuprine soit conservée après traitement par le MJ 1999 : ceci écarterait donc l'hypothèse de la stimulation élective du récepteur Béta. Des expériences analogues ont

montré qu'au niveau de la fibre lisse vasculaire, l'action de l'Isoxsuprine est inhibée par l'administration de MJ 1999. L'action spasmolytique de l'Isoxsuprine s'exercerait donc directement sur la fibre utérine alors qu'elle agirait électivement par excitation du récepteur Béta au niveau vasculaire. Nous devons toutefois signaler que ces travaux ont été réalisés in vitro, ce qui ne permet pas de conclure. STANDER évoque ainsi la possibilité de supprimer les effets vasodilatateurs et hypotenseurs de l'Isoxsuprine par un médicament bloquant le récepteur Béta ; l'effet utérorelaxant qui procéderait d'un mécanisme différent, pourrait toujours être obtenu.

Une troisième hypothèse pourrait faire intervenir l'effet vasodilatateur du médicament : la vasodilatation du territoire utéroplacentaire favoriserait l'action locale de la Progestérone endogène.

Seules des théories tentent d'expliquer pour l'instant le mécanisme d'action de l'Isoxsuprine. Quel que soit celui-ci, l'effet inhibiteur sur la motilité utérine est puissant, rapidement obtenu, ce qui a conduit de nombreux auteurs à expérimenter ce médicament en gynécologie et en obstétrique.

IV. - Utilisation de l'Isoxsuprine en Obstétrique

L'Isoxsuprine a été très peu employée en Gynécologie, si ce n'est dans le traitement de la dysménorrhée, en raison de son effet utérorelaxant et vasodilatateur (VOULGARIS, RATOWSKY et PADERNACHT,). Par contre, en Obstétrique, les indications ont été beaucoup plus larges et particulièrement pour inhiber le travail dans la menace d'accouchement prématuré. Nous allons rapidement passer en revue les différents travaux.

BISHOP et WOUTERZ dès 1961, ont expérimenté l'action de l'Isoxsuprine au cours du travail à terme chez 10 gestantes. Ils ont remarqué que seule la voie intra-veineuse était efficace et amenait une diminution de l'activité utérine, mais celle-ci revenait rapidement à sa valeur d'origine à l'arrêt de la perfusion. Par contre, sur 120 cas de menace d'accouchement prématuré, l'arrêt du travail avec poursuite de la grossesse était obtenu dans 40 % des cas. En cas de succès de la perfusion, l'Isoxsuprine était donnée pendant une semaine par voie intra-musculaire ou orale, la dose journalière ne dépassant pas 80 mg. Dans un deuxième rapport, ces mêmes auteurs ont donné les résultats obtenus dans 156 cas de traitement de menace d'accouchement prématuré. Dans 25 % des cas, l'arrêt du travail n'a pas pu être obtenu. Le délai gagné était de 1 à 7 jours dans 11,5 % des cas. Dans 21,2 % des cas, ce délai était supérieur à 7 jours, mais l'accouchement a eu lieu prématurément. Dans 42,3 % des cas enfin, la grossesse s'est poursuivie jusqu'aux abords du terme, les gestantes donnant naissance à des enfants matures.

Pour HENDRICKS, CIBILS, POSE et ESKES (1961), l'Isoxsuprine amène toujours une réduction de l'activité utérine à terme, spontanée ou induite par l'Ocytocine. Sur 13 cas de menace d'accouchement prématuré traités, le délai gagné a été inférieur à 5 jours dans les 4 cas où les membranes étaient rompues. Dans les 9 autres cas, la prolongation de la grosssesse a été obtenue et parmi ceux-ci, le délai gagné a été de 11 à 126 jours dans 6 cas. L'inhibition obtenue était éphémère quand la dilatation était supérieure à 4 cm ou lorsqu'il y avait rupture des membranes. Les contractions ont été enregistrées au moyen d'un cathétère introduit dans la cavité utérine selon la méthode décrite par CALDERO-BARCIA ; 100 mg de Dolosal étaient donnés par voie intra-musculaire comme prémédication.

Dans un rapport ultérieur, HENDRICKS (1964) a indiqué la méthode d'administration de l'Isoxsuprine : perfusion d'une solution de 20 mg dans 250 ml de sérum salé ou glucosé hypertonique à la dose de 0,25 à 0,50 mg par minute. La perfusion est arrêtée au bout de 30 à 60 minutes. Le médicament est continué par voie intra-musculaire à raison de 10 mg toutes les 3 à 6 heures pendant 24 heures, puis pendant une semaine à la dose de 40 à 80 mg par voie orale.

KARIM a utilisé l'Isoxsuprine avec de bons résultats pour inhiber le travail après opération de Shirodkar. Quinze cas de menace d'avortement ont été traités par voie intramusculaire. Le maintien de la grossesse a été obtenu dans 11 cas. La même méthode de traitement a été proposée dans 6 menaces d'accouchement prématuré : l'accouchement a été différé de 10 jours à 6 semaines dans 4 cas. L'auteur a mis l'accent sur les chutes de tension importantes observées après injection intra-veineuse directe de 10 mg d'Isoxsuprine, alors que les voies intra-musculaire et orale ne présentent pas les mêmes inconvénients.

ALVAREZ - BRAVO et Coll. ont donné l'Isoxsuprine à des doses comprises entre 10 et 3.200 mcg par minute et ils ont remarqué qu'il était nécessaire d'administrer une dose de départ suffisante pour obtenir un effet inhibiteur. Les doses trop faibles, inférieures à 100 mcg, n'ont pas d'action, même si la perfusion est prolongée. Il semble que la dose idéale soit de 400 à 500 mcg par minute, des doses supérieures ne se révélant pas beaucoup plus efficaces.

Toujours dans le traitement de la menace d'accouchement prématuré, WITHELAW et Coll. ont pu différer l'accouchement jusqu'au voisinage du terme dans 50 % des cas.

En France, MAGNIN, BERNEX et FISCHER (1962) ont étudié l'action de l'Isoxsuprine dans la menace d'avortement et d'accouchement prématuré. Par voie orale et intramusculaire, le produit a été bien toléré. Aucun effet secondaire gênant n'a été remarqué.

Le traitement a entraîné bien souvent l'arrêt des contractions et des métrorragies. Plusieurs fois, la grossesse a été menée à terme sans incident ultérieur.

L'action antispasmodique et l'amélioration de la circulation sanguine utéro-placentaire justifient pour CHIERI et MAFFEO cités par ERIKSSON et WIQVIST, l'utilisation de l'Isoxsuprine en Obstétrique.

METHODE

Nous avons employé la méthode préconisée par HENDRICKS.

L'Isoxsuprine a été administrée en perfusion intra-veineuse sous forme d'une solution de 20 mg, soit 2 ampoules, dans 250 ml de sérum glucosé hypertonique à 30 % (foeto-protecteur). Le débit de perfusion a été de 60 à 120 gouttes par minute, ce qui représente 240 mcg à 480 mcg par minute. De 60 gouttes par minute au début, le débit est porté en l'espace de 10 minutes à 100 gouttes par minute, valeur à laquelle il est maintenu jusqu'à la fin de la perfusion qui est renouvelée si cela s'avère nécessaire, car elle est poursuivie pendant 60 minutes après la perception clinique de la dernière contraction utérine. On injecte alors 10 mg d'Isoxsuprine par voie intra-musculaire, et l'on diminue progressivement le rythme de la perfusion qui est arrêtée au bout de 10 minutes. Par la suite, 10 mg de produit sont injectés toutes les 4 heures par voie intra-musculaire, ceci pendant 24 à 48 heures, puis la voie orale prend le relais à raison de 2 comprimés toutes les 6 heures, soit 80 mg par jour. Ce traitement est continué pendant 2 semaines, puis arrêté progressivement.

Pendant toute la perfusion, la mère est mise sous oxygène. Le décubitus latéral a été exigé dans tous les cas.

Les contractions ont été appréciées cliniquement : fréquence, durée et intensité selon le schéma de CALDEYRO - BARCIA.

• Contractions de forte intensité, supérieures à 40 mmHg : paroi utérine non dépressible.

• Contractions de moyenne intensité : inférieures à 40 mmHg et supérieures à 15 mmHg : paroi utérine dépressible. Contractions utérines ressenties douloureusement par la gestante.

• Contractions de faible intensité : inférieure à 15 mmHg perçues cliniquement mais non ressenties douloureusement par la patiente.

Enfin, le pouls et la tension ont été mesurés toutes les 5 minutes pendant la durée de la perfusion, puis à chaque injection intra-musculaire les jours suivants.

I. - Répartition des cas.

a) Répartition selon l'âge de la grossesse :

Sur 27 menaces d'accouchement prématuré, 3 ont été vues au cours du 6e mois de la grossesse, 9 au cours du 7e mois, 13 au cours du 8e mois et 2 au début du 9e mois. Dans deux menaces d'avortement au milieu et à la fin du 5e mois de la grossesse, nous avons institué le traitement afin d'apprécier son efficacité lorsque la menace d'interruption était un peu plus précoce.

b) Répartition selon l'âge des gestantes :

L'âge des gestantes se répartit en 5 groupes :

18 à 20 ans : 3 cas
21 à 25 ans : 10 cas
26 à 30 ans : 9 cas
31 à 35 ans : 3 cas
36 à 40 ans : 4 cas.

c) Répartition selon les antécédents obstétricaux :

Dans 10 cas, la menace d'interruption de grossesse est survenue lors de la première gestation.

Dans 9 cas, cette menace avait été précédée d'un ou plusieurs accouchements normaux à terme.

Dans 10 cas, enfin, les antécédents révélaient des accidents lors des grossesses précédentes. Nous avons noté un ou plusieurs avortements dans 2 cas, un ou plusieurs accouchements prématurés dans 2 autres cas. Nous avons noté dans 4 cas l'association d'un avortement et d'un accouchement à terme dans les antécédents. Dans 2 cas, il y avait association d'un avortement et de plusieurs accouchements prématurés.

d) Répartition selon l'étiologie supposée :

Nous avons dans tous les cas recherché des affections associées qui pouvaient être cause favorisante de la menace d'accouchement prématuré.

1) Causes locales :

Nous avons relevé une grossesse gemellaire (cas 25) et un hydramnios (cas 27). Dans un cas, l'insuffisance cervico-isthmique avait été traitée au début de la grossesse par un cerclage du col - cas 29).

2) Causes générales :

- causes gravidiques : Sans préjuger d'un rôle étiologique, nous signalerons qu'il existait une incompatibilité foeto-maternelle dans 3 cas (cas 14 et 15) dont l'un était associé à une pyélite (cas 5).

Beaucoup plus fréquemment; nous avons rencontré des cas de néphropathie gravidique puisqu'il nous est possible d'en relever 13 cas, dont deux sévères, motivant une hospitalisation (cas 3 et 11). Dans les autres cas, la protéinurie ne dépassait jamais 1 g/1. Il s'agissait soit de formes complètes avec proténurie, hypertension artérielle et oedèmes, soit de formes bi ou monosymptomatiques.

Nous n'avons pratiqué des dosages hormonaux au moment de la menace d'accouchement prématuré que dans les cas 1, 2 et 29 et nous avons trouvé des insuffisances de sécrétion. Il est possible que des dosages systématiques auraient mis en évidence des troubles du métabolisme endocrinien dans d'autres cas.

- causes infectieuses : une pyélite a été trouvée dans les cas 13 et 23 alors que le cas 26 présentait un ictère viral typique. Nous avons trouvé dans un cas (12) un état grippal sans qu'on puisse incriminer celui-ci dans l'étiologie principale de la menace d'interruption.

- causes métaboliques : l'hyperglycémie n'a pas été demandée systématiquement. Un prédiabète a été trouvé dans les cas 1 et 27.

- causes médico-sociales : Il ne nous a pas été possible d'entreprendre les recherches qui auraient été nécessaires dans ce domaine et qui auraient permis de trouver un facteur favorisant de la menace d'accouchement prématuré dans certains cas, comme l'ont souligné en 1963 DEWATTEVILLE et Coll. au Congrès de Lille.

II. - Résultats :

Nous avons rassemblé les résultats dans le tableau N° I, où sont résumées également les données cliniques des 29 cas.

a) Action de l'Isoxsuprine sur le travail :

L'arrêt du travail a été obtenu dans 28 cas. L'installation de l'inhibition a été immédiate dans deux cas (10 et 14) ; le délai a été compris entre 22 minutes et 2 heures 30 minutes dansles autres cas. Dans le cas 3 nous n'avons constaté qu'une diminution de la fréquence des contractions.

b) Doses administrées :

La quantité d'Isoxsuprine nécessaire pour obtenir une bonne inhibition est comprise entre 20 et 80 mg lorsque l'arrêt du travail est survenu après une seule perfusion. La dose moyenne dans ces cas, a été de 44 mg.

Dans les cas où plusieurs perfusions ont été nécessaires pour que s'installe une inhibition durable, la dose totale maximum a été de 120 mg (cas 6, 11, 16, 20, 22, 27, 28).

Enfin dans les cas où le travail n'a pas été arrêté, la dose administrée en plusieurs perfusions à quelques heures d'intervalle s'est élevée jusqu'à 180 mg (Cas 9 et 25), dose totale que nous n'avons jamais dépassée en injection intraveineuse.

c) Délai gagné :

L'accouchement a eu lieu chez toutes les gestantes. Le délai gagné a été inférieur à une journée dans 4 cas, compris entre 1 et 7 jours dans 4 autres cas, supérieur à 2 semaines dans les 21 cas restants.

- Succès

Ont été considérés comme favorables les délais gagnés supérieurs à 15 jours, le plus important étant une durée de 120 jours au terme duquel une césarienne a été pratiquée. Chez 21 femmes où la gestation a pu être ainsi prolongée de façon appréciable, 20 enfants avaient un poids de naissance égal ou supérieur à 2.500 grammes. Dans le cas 11, l'enfant a été extrait par section césarienne à 15 jours du terme théorique, son poids était de 1.910 grammes et s'expliquait par la néphropathie grave dont souffrait la mère.

L'accouchement spontané a eu lieu :

- à plus de 21 jours avant le terme théorique dans 3 cas (2-4-27)
- de 21 à 15 jours avant le terme théorique dans 2 cas (7 - 20)
- dans les 14 jours précédant le terme théorique dans 8 cas (6 - 13 - 14 - 15 - 17 - 19 - 22 - 24).
- le terme théorique a été dépassé de 1 à 5 jours dans 5 cas (10 - 16 - 18 - 23 - 28).

Enfin une césarienne a été pratiquée trois fois : dans 2 cas, 15 jours avant le terme théorique (cas 5 et 11) et dans le troisième cas, 10 jours avant celui-ci (Cas 1).

- Echecs

Huit fois, le délai gagné a été inférieur à 15 jours. Sauf dans le cas 3 où la dose administrée était probablement insuffisante, nous n'avons pas considéré ces cas comme échecs de l'action inhibitrice de l'Isoxsuprine ; en effet, l'arrêt du travail a toujours été obtenu, mais l'inhibition s'est révélée trop précaire pour permettre la poursuite de la grossesse.

Cas	Parité	Age de la grossesse	Activité utérine	Etat du col		Dose d'Isoxsuprine I.V.	Action sur le travail	Délai nécess. pour arrêter le travail	Délai gagné jusqu'à l'accouchement	Poids de l'enfant à la naissance	APGAR	Etat de santé de l'enfant
				Dilatation	Effacement							
1 B. G.	PO-G2	Fin 7° mois	3c/10' 40mmHg/40"	0	0%	40 mg	Bonne	1 H 30'	59 jours	3.300 césarienne	10	Bon
2 G. H.	P1.G3	Mi 8° mois	2c/10' 40/50"	0	0%	40 mg	Bonne	1 H 30'	15 jours	3.000	10	Bon
3 L. B.	PO.G1	Fin 7° mois	2c/10' 40/50"	5 cm	100%	40 mg	Nulle dimin. fréquence	Pas d'arrêt	O jour	1.080 siège	6	Mort prématuré
4 S.M-L	PO.G1	Fin 6° mois	1c/15' 15/30"	0	0%	40 mg	Bonne	1 H 50'	77 jours	2.800	10	Bon
5 P. M.	P2.G3	Fin 5° mois	1c/15' 15/30"	0	0%	20 mg	Bonne	30'	120 jours	3.100 césarienne	6	Bon
6 B. M.	P1.G2	Début 7° mois	2c/10' 40/40"	0	0%	80 mg	Bonne	1 H 30'	76 jours	3.250	10	Bon
7 E. A.	PO.G1	Début 8°mois	3c/10' 15à40/30"	0	0%	20 mg	Bonne	22'	16 jours	2.800	10	Bon
8 W. M.	P5.G7	Début 9° mois	4c/10 40/50	2 cm	0%	60 mg	Bonne	1 H 15'	3 jours	3.150	10	Bon
9 Del B.	PO.G1	Mi 8° mois	3c/10' 40/40"	3 cm	100%	180 mg	Bonne puis ineffic.	1 H 30' 2 H 20'	1 jour	2.750	10	Bon
10 K.M-L	PO.G1	Début 8° mois	1c/15' 15à40/30"	0	0%	40 mg	Bonne	Immédiat	60 jours	3.250	10	Bon

11 M.M-S	PO.G1	Mi 8° mois	4c/10' 40/50"	0	0 %	120 mg	Bonne	1 H 15 ' 1 H 45'	29 jours	1.910 césarienne	3	Bon
12 K. E.	P4.G5	Mi 5° mois	3c/10' 15/30'	2 cm	0 %	50 mg	Bonne	1 H 30'	0j.(11h)	Foetus mort-né non macéré		
13 B. C.	P1.G2	Mi 8° mois	1c/10' 15à40/30"	2 cm	0 %	80 mg	Bonne	2 H 15'	34 jours	3.050	10	Bon
14 E. M.	PO.G3	Fin 8° mois	2c/10' 15à40/30"	3 cm	50 %	40 mg	Bonne	Immédiat	23 jours	3.250	10	Incomp. Rh Bon
15 K. R.	P7.G12	Fin 8° mois	3c/10' 15à40/45"	0	0 %	40 mg	Bonne	55'	22 jours	2.900	10	Incomp. ABO Bon
16 S. C.	PO.G1	Début 7° mois	2c/10' 15à40/40"	0	0 %	50 mg 40 mg	Bonne Bonne	36' 1 H 37'	87 jours	4.400	10	Bon
17 M. H.	PO.G1	Fin 8° mois	2c/10' 15/20"	2 cm	50 %	20 mg	Bonne	23'	23 jours	3.200	10	Bon
18 H. M.	P1.G3	Début 9° mois	2c/10' 40/45"	0	0 %	40 mg	Bonne	45'	26 jours	3.300	10	Bon
19 D. S.	P1.G2	Fin 8° mois	2c/10' 15à40/50"	2 cm	0 %	45 mg	Bonne	41'	39jours	3.850	10	Bon
20 B. F.	PO.G1	Fin 6° mois	3c/10' 15à40/25"	0	0 %	50 mg 25 mg	Bonne Bonne	83' 24'	79 jours	2.500	10	Bon

21 G.L.	P1.G2	Mi 8° mois	3c/10' 40/40"	4cm	100 %	60 mg	Bonne puis ineffic.	94'	0 jour	2.400	10	Bon
22 H. O.	P2.G3	Fin 7° mois	2c/10' 15à40/40"	0	0 %	110 mg	Assez bonne	77' 75' 7'	67 jours	3.300	10	Bon
23 K.M-L	P5.G6	Mi 7° mois	3c/10' 15à40/30"	0	0 %	35 mg	Bonne	27'	80 jours	2.550	10	Bon
24 E. C.	P2.G3	Fin 7° mois	2c/10' 15à40/50"	0	0 %	40 mg	Bonne	42'	67 jours	3.600	10	Bon
25 R. G.	P1.G2	Début 7 ° mois	3c/10' 40/40"	3 cm	0 %	150 mg	Bonne puis ineffic.	95' 95' 71'	4 jours	1.500 1.600	9 4	Bon Décédé
26 K. J.	PO.G1	Mi 8° mois	2c/10' 40/40"	0	0 %	80 mg	Assez bonne	2 H 45	0 j.(12h)	2.200	10	Bon
27 L. M.	P3.G4	Mi 7° mois	1c/10' 15/25"	1 cm	0 %	70 mg 40 mg	Bonne	80' 37'	37 jours	3.200	2	Décédé Cardiopathie congénit.
28 F. B.	P1.G2	Début 8° mois	3c/10' 15à40/30"	0	0 %	35 mg 35 mg	Bonne Bonne	21' 42'	61 jours	3.000	10	Bon
29 K. L.	P3.G5	Mi 8° mois	3c/10' 40/30"	1 cm	50 %	45 mg 40 mg	Bonne puis ineffic.	59'	7 jours	2.200	10	Bon

d) Association à une autre thérapeutique :

Chez quelques patientes, nous avons associé au traitement par l'Isoxsuprine une médication hormonale. Dans 4 cas, ce traitement a été donné après arrêt du travail. Les cas 1, 25 et 28 ont bénéficié d'un traitement par la Progestérone. L'association Ethinyl-Oestradiol + Progestérone a été administrée dans le cas 2.

Le résultat des dosages hormonaux pratiqués nous est parvenu après la sortie des malades. Il s'agissait d'une insuffisance oestrogénique pure dans le cas 1, oestrogéno-lutéinique dans le cas 28, alors que dans le 2ème cas, on relevait une insuffisance oestrogénique associée à une hypersécrétion de corticostéroides surrénaliens. Il ne nous est pas possible de dire si l'institution d'un traitement hormonal a eu une influence sur la poursuite de la grossesse.

Dans le cas 18, un déficit hormonal a été découvert lors d'une menace d'avortement à la 6ème semaine de la grossesse, justifiant un traitement par oestrogéno-progestatifs. Ce traitement a été arrêté au bout de quelques semaines ; la grossesse a évolué normalement jusqu'à la menace d'interruption début 9ème mois.

RESUME DES CAS CLINIQUES

Cas 1 : B. G.

Menace d'accouchement prématuré fin 7ème mois chez une secondigeste de 35 ans. Dans les antécédents, un avortement. A l'admission :

- contractions d'intensité forte toutes les 3 minutes d'une durée clinique de 40 secondes. au T.V. :
- col long, fermé
- Bruits du coeur foetal : bons

La perfusion amène l'arrêt du travail dans un délai d'une heure 30 minutes. Passage à la voie intra-musculaire puis orale. Les dosages hormonaux ont montré un déficit oestrogénique:

17 Cétostéroides	: 6, 2 mg/24 H
11 Oxystéroides	: 3,9 mg/24 H
Prégnandiol	: 26 mg/24 H
Phénolstéroides	: 800 gammas/24 H
Créatinine	: 1,82 g/24 H

Institution d'un traitement hormonal conservateur. La grossesse se poursuit normalement. Césarienne faite 70 jours plus tard à 10 jours du terme théorique ; enfant pesant 3.300 grammes dont l'Indice d'Apgar était de 10.

Cas 2 : G. H.

Menace d'accouchement prématuré mi 8ème mois chez une primipare tertigeste, âgée de 30 ans. Dans

les antécédents on note une grossesse arrêtée au 5ème mois, et une grossesse normale à terme.

Grossesse actuelle : l'hyperglycémie provoquée montre une courbe pathologique de type prédiabète.
A l'admission :

- contractions espacées de 5 minutes, d'intensité forte, d'une durée clinique de 40 secondes.

Au T.V.

- col long, fermé
- bruits du coeur foetal : bons

La perfusion d'Isoxsuprine amène l'arrêt du travail dans un délai d'une heure trente minutes. La thérapeutique est poursuivie comme précédemment, pendant quelques jours. L'accouchement a lieu 15 jours plus tard à 32 jours du terme théorique. Enfant pesant 2.850 grammes dont l'indice d'Apgar est de 10. Le bilan hormonal fait chez cette patiente au moment de la menace d'accouchement prématuré a donné les résultats suivants :

17 Cétostéroïdes	: 17,4 mg/24 H
11 Oxystéroïdes	: 11,3 mg/24 H
Prégnandiol	: 19,8 mg/24 H
Folliculine	: 1.898 gammas/24 H
Créatinine	: 1,84 g/24 H

Cas 3 : L. B.

Menace d'accouchement prématuré fin 7ème mois chez une primigeste de 18 ans, célibataire.

A l'admission, pré-éclampsie nette : oedèmes des membres inférieurs, T.A. 16/12, albuminurie importante, traitée par un régime type Kempner et diurétiques. Elle se met en travail au 6ème jour de l'hospitalisation. Elle présente des contractions régulières toutes les 5 minutes, d'intensité forte,

d'une durée de 50 secondes.

L'examen gynécologique montre un col effacé, et dilaté à 5 cm. La perfusion d'Isoxsuprine n'amène qu'une diminution de la fréquence des contractions. On arrête le traitement. L'accouchement a lieu une heure plus tard : présentation du siège complet ; enfant de 1080 grammes dont l'indice d'Apgar est de 6 mais qui peut être facilement réanimé. L'enfant décède deux jours plus tard.

Cas 4 : S. M-L. :

Menace d'accouchement prématuré fin 6ème mois chez une primigeste de 21 ans.

A l'admission :

- contractions de faible intensité, toutes les 15 minutes.

Au T. V.

- col long, fermé
- bruits du coeur foetal : bons

La patiente présente des métrorragies d'importance minime ainsi que de discrets signes de pré-éclampsie.

La perfusion d'Isoxsuprine amène l'arrêt du travail au bout d'une heure cinquante minutes (dose perfusée peu importante ; débit : 40 gouttes par minute). Le traitement est continué comme d'habitude. La grossesse se poursuit normalement. L'accouchement a lieu spontanément à 28 jours du terme après un délai de 77 jours. Enfant pesant 2.800 grammes dont l'indice d'Apgar est de 10.

Cas 5 : P. M.

Menace d'avortement fin 5ème mois chez une primipare de 24 ans. Dans les antécédents, césarienne en 1963 pour disproportion foeto-pelvienne et placenta praevia. Avortement au 4ème mois de la grossesse en 1964.

A l'admission :

- contractions d'intensité moyenne durant 30 secondes, toutes les 15 minutes.

Au T. V.

- col long, fermé
- bruits du coeur foetal : bons

La malade présente de plus une pyélite droite. La perfusion d'Isoxsuprine amène l'arrêt du traitement en l'espace de trente minutes. Le groupe sanguin maternel étant 0 Rh - des recherches d'agglutinines avaient été faites les mois précédents et avaient montré une positivité au 1/192°. La grossesse se poursuit normalement sous surveillance clinique et biologique. Au bout de 120 jours, et à 16 jours du terme théorique, on décide de pratiquer une césarienne. Enfant pesant 3.100 grammes actuellement en bonne santé.

Cas 6 : B. M.

Menace d'accouchement prématuré début 7ème mois chez une jeune femme de 23 ans. Dans les antécédents on note un accouchement prématuré au terme de 6 mois 1/2 en 1961 : enfant de 1.500 grammes décédé au bout de 2 jours.

A l'admission :

- contractions toutes les 4 à 5 minutes d'intensité forte durant 40 secondes.

Au T. V.
- col long, fermé
- bruits du coeur foetal bons.

Une première perfusion amène en moins d'une heure l'arrêt du travail mais celui-ci reprend un quart d'heure après l'arrêt du traitement . Une deuxième perfusion amène rapidement l'inhibition définitive du travail. On passe à la voie intra-musculaire. Le lendemain réapparition d'un travail hypercinétique (4 à 5 contractions par 10 minutes, d'intensité moyenne). Après 3 heures d'expectative, on décide une nouvelle perfusion qui en vingt minutes amène l'arrêt total du travail. La malade quitte le service quelques jours plus tard avec un utérus bien relaché.

L'accouchement a lieu spontanément 76 jours plus tard et à 9 jours du terme, d'un enfant pesant 3.250 grammes dont l'indice d'Apgar était de 10.

Cas 7 : E. A.

Primigeste de 18 ans, admise pour menace d'accouchement prématuré au début du 8ème mois d'une grossesse jusqu'à présent normale.

A l'admission :
- contractions toutes les 3 minutes d'intensité moyenne d'une durée de 30 secondes.

Au T. V.
- col long, fermé
- bruits du coeur foetal présents.

La perfusion d'Isoxsuprine amène l'arrêt du travail dans un délai de 22 minutes. Accouchement 16 jours plus tard et à 22 jours du terme théorique : enfant pesant 2.800 grammes dont l'indice d'Apgar est de 10.

Cas 8 : W. M.

Menace d'accouchement prématuré début 9ème mois chez une cinquième pare, septième geste de 34 ans. Dans les antécédents on note 4 accouchements normaux à terme, un accouchement prématuré à 6 mois et un avortement au 3ème mois.

A l'admission :

- contractions toutes les 2 à 3 minutes, d'intensité forte, d'une durée de 50 secondes

Au T. V. :

- col long, dilaté à 2 cm
- bruits du coeur foetal ; bons

La perfusion d'Isoxsuprine amène l'arrêt du travail dans un délai de 75 minutes. Trois jours plus tard, au cours de l'hospitalisation, rupture spontanée des membranes : arrêt du traitement oral. L'accouchement a lieu normalement 6 heures et 30 minutes après la rupture des membranes. Enfant pesant 3.150 grammes dont l'indice d'Apgar est de 10.

Cas 9 : Del B.

Menace d'accouchement mi 8ème mois chez une primigeste de 22 ans.

A l'admission :

- contractions régulières toutes les 3 minutes d'une durée de 30 secondes et d'intensité forte.

- col effacé à 100 %, dilaté à 3 cm, tête mobile

- bruits du coeur foetal bons

La perfusion amène l'arrêt du travail dans un délai de 90 minutes. Le lendemain, 12 heures après la première perfusion, on assiste à une reprise progressive du travail. On décide d'administrer une nouvelle fois l'Isoxsuprine. Avant l'institution du traitement,

- contractions toutes les 3 minutes, d'intensité forte, durant 50 secondes.

au T.V. : col effacé, dilaté de 3 cm.

Perfusion de 100 mg d'Isoxsuprine, soit 5 flacons. Le travail est arrêté au bout de 2 heures et 30 minutes. Malgré l'importance de la dose administrée, la T.A. s'est maintenue à une valeur acceptable (10/5). Les seuls troubles observés ont été un vomissement à l'arrêt de la perfusion et une douleur au niveau du bras sur le trajet veineux.

Cinq heures plus tard, reprise du travail,

- contractions d'intensité forte, toutes les 3 minutes

- T.V. idem

La perfusion n'a plus d'effet sur le travail, alors qu'on observe une chute de la tension artérielle à 8/5 chez cette femme visiblement épuisée. On arrête la perfusion et on laisse évoluer le travail. L'accouchement a lieu 13 heures plus tard : enfant de 2.750 grammes dont l'indice d'Apgar est de 10. Une hypocinésie en fin de dilatation a nécessité l'administration

d'une perfusion d'acytocine qui a rapidement renforcé l'efficacité des contractions.

Cas 10 : K. M-L.

Primigeste de 22 ans, admise au début du 8ème mois d'une grossesse jusque là normale : apparition la veille d'une métrorragie peu abondante, non douloureuse, évoquant la possibilité d'un placenta bas inséré.

A l'admission :

- présence de métrorragies peu abondantes, de sang rouge

Au T. V.

- col long, fermé
- foetus en position transversale
- bruits du coeur foetal bons

On ne note pas de contractions. La malade est mise en observation. Les métrorragies cessent au bout de 2 jours. Au 5ème jourd'hospitalisation, début de travail prématuré.

- contractions toutes les 15 minutes d'intensité moyenne, d'une durée de 30 secondes.

T. V. idem.

Dès le début de la perfusion on ne perçoit plus aucune contraction. La malade quitte le service au bout de quelques jours. L'utérus est bien relaché. Les métrorragies n'ont pas réapparu. L'accouchement a lieu spontanément 60 jours plus tard, le terme théorique étant dépassé de 5 jours. Enfant de 3.250 grammes dont l'indice d'Apgar était de 10.

Cas 11 : M. M-J. :

Primigeste de 22 ans, admise au milieu du 8ème mois de sa grossesse pour un état pré-éclamptique. Dans les antécédents on note un traumatisme abdominal peu important au 6ème mois de la grossesse. La veille de l'hospitalisation, apparition brutale d'oedèmes généralisés touchant les membres et le visage.

A l'admission :

- Tension artérielle à 160/110, albuminurie à 1,80 g, oedèmes importants.
- taille de l'utérus correspondant à l'âge de la grossesse
- enfant vivant.

Au T. V.

- col long, fermé

On ne note pas de contractions.

Le traitement (régime sans sel strict, diurétiques) amène une fonte rapide des oedèmes mais l'albuminurie persiste à plus de 1 g/l. Le sédiment urinaire montre la présence de cylindre hyalins alors que le compte d'Addis indique une hématurie à 6.400 hématies/minute et un e leucocyturie importante. Au 4ème jour de l'hospitalisation menace d'accouchement prématuré.

- contractions régulières toutes les 2 à 3 minutes, d'intensité forte, d'une durée de 50 secondes.

T.V. idem

Mise en route de la perfusion d'Isoxsuprine qu'on est obligé d'arrêter au bout d'une heure pour des malaises signalés par la malade en même temps qu'apparaissent paleur et

hypotension. Le travail continue avec la même intensité. Seule une diminution de la fréquence est notée. Passage à la voie intra-musculaire.

Cinq heures plus tard, les contractions toujours présentes sont espacées de 6 à 9 minutes et au T.V. le col est en voie d'effacement. Une nouvelle perfusion amène l'arrêt du travail en 75 minutes. Passage au traitement intra-musculaire. Deux jours plus tard, reprise du travail :

- contractions d'intensité moyenne, toutes les 5 minutes d'une durée de 35 secondes.

Au T.V.

- col effacé, orifice cervical fermé.

Une nouvelle perfusion à 100 gouttes par minute amène l'arrêt du travail en l'espace d'une heure 45 minutes. Cette troisième perfusion est bien supportée par la patiente. La malade reste sous surveillance au service. Malgré le traitement, une albuminurie moyenne de 1 g/1 persiste.

29 jours après la première perfusion d'Isoxsuprine, on pratique une césarienne. Enfant pesant 1.900 grammes dont l'indice d'Apgar à la naissance était de 3. Actuellement, l'enfant va bien.

Cas 12 : K. E.

Menace d'avortement mi 5ème mois chez une 4ème pare, 5ème geste de 27 ans. Dans les antécédents, on note 4 accouchements normaux à terme.

A l'admission :

- contractions d'intensité moyenne, toutes les minutes.

- bruits du coeur foetal : non perçus.

La perfusion amène l'arrêt du travail en 90 minutes. Passage à la voie intra-musculaire. 11 heures plus tard, expulsion d'un foetus mort, non macéré, présentant quelques lividités. Taille 27 cm. La révision utérine montre une cavité normale.

Cas 13 : B. C.

Menace d'accouchement prématuré chez une femme de 38 ans, au milieu du 8ème mois d'une grossesse jusqu'à présent normale. Dans les antécédents, on note un accouchement normal à terme en 1951.

A l'admission :

- contractions toutes les 5 à 10 minutes, d'intensité moyenne, d'une durée clinique de 30 secondes.

- col long, dilaté à 2 cm.
- bruits du coeur foetal : bons.

La malade signale quelques brûlures à la miction.

La perfusion d'Isoxsuprine amène l'arrêt du travail en 2 heures 15 minutes. Le travail étant arrêté, la patiente signale des douleurs lombaires masquées jusqu'alors par des contractions. L'existence d'un point costo-lombaire droit et la présence de colibacilles à l'uroculture imposent le diagnostic de pyélite qui sera traitée par les antibiotiques. La grossesse se poursuit normalement et l'accouchement a lieu spontanément 34 jours plus tard, à 8 jours du terme prévu. Enfant pesant 3.050 grammes dont l'indice d'Apgar est de 10.

Cas 14 : E. M.

Menace d'accouchement prématuré chez une 3ème geste de 31 ans, fin 8ème mois de la grossesse. Dans les antécédents, deux avortements au 3ème mois de la grossesse.

A l'admission :

- contractions toutes les 5 minutes, d'intensité moyenne d'une durée clinique de 30 secondes.

- col en voie d'effacement, dilaté à 3 cm
- bruits du coeur foetal bons.

Le groupe sanguin de la malade est 0 Rh -

La mise en route d'une perfusion d'Isoxsuprine amène l'arrêt immédiat du travail. Au bout de deux jours, la malade quitte le service contre avis médical. Elle accouche 23 jours plus tard, à 7 jours du terme prévu d'un enfant qui pèse 3.250 grammes. Cet enfant présente le 3ème jour un ictère par incompatibilité sanguine ; traité par exanguino-transfusion. Actuellement, l'enfant est en bonne santé.

Cas 15 : K. R.

Début d'accouchement prématuré fin 8ème mois chez une 7ème pare, 12ème geste de 39 ans. Dans les antécédents on note 7 grossesses normales, dont 6 accouchements normaux et une césarienne, et 4 avortements.

Grossesse jusqu'à présent bien supportée.

A l'admission :

- contractions toutes les 3 minutes, d'intensité moyenne, durant environ 45 minutes.

- col long, fermé

- bruits du coeur foetal : bons.

Groupe sanguin 0 Rh -

7 jours plus tôt, le test de Coombs indirect et la recherche des agglutinines irrégulières sont négatifs. La mise en route d'une perfusion d'Isoxsuprine amène l'arrêt du travail dans un délai de 55 minutes. Passage à la voie intra-musculaire. L'accouchement a lieu spontanément 22 jours plus tard, à 13 jours du terme théorique. Enfant pesant 2.900 grammes dont l'indice d'Apgar est de 10. Prise du sang au cordon ombilical au moment de l'accouchement. Groupe de l'enfant A1 Rh +, test de Coombs direct négatif, bilirubine 45 mg/1. Le 2ème jour, l'enfant présente un ictère avec bilirubinémie à 140 mg/1. Il semble s'agir d'une incompatibilité AB 0. L'exsanguino-transfusion n'est pas nécessaire, ce taux n'étant pas dépassé. Actuellement, l'enfant va bien.

Cas 16 : S. C.

Primigeste de 22 ans, admise pour menace d'accouchement prématuré au début du 7ème mois de sa grossesse.

A l'admission :

- contractions toutes les 5 minutes, d'intensité moyenne, durant 40 secondes.

- col postérieur, long, fermé
- bruits du coeur foetal : bons.

La perfusion d'Isoxsuprine amène l'arrêt du travail dans un délai de 36 minutes. Le traitement est continué comme d'habitude. Réadmission 29 jours après la première hospitalisation pour un nouveau début de travail.

A l'admission :

- contractions d'intensité moyenne, d'une durée clinique de 30 secondes, espacées de 10 à 15 minutes.

- col long, postérieur, fermé
- bruits du coeur foetal : bons.

Une nouvelle perfusion amène l'arrêt du travail en 1 heure 13 minutes. Passage à la voie intra-musculaire puis orale. A la sortie, utérus bien relaché. La grossesse se poursuit sans incidents et l'accouchement a lieu 87 jours après la première hospitalisation, le terme théorique étant dépassé de 2 jours. Enfant pesant 4.400 grammes dont l'indice d'Apgar est de 10.

Cas 17 : M. H.

Primigeste de 22 ans, admise à la fin du 8ème mois de sa grossesse pour menace d'accouchement prématuré.

A l'admission :

- contractions toutes les 5 minutes, d'intensité faible, d'une durée de 20 secondes.

- col en voie d'effacement dilaté à 2 cm
- bruits du coeur foetal : bons.

La malade présente une pré-éclampsie avec T.A. à 150/90, oedèmes importants et albuminurie. Une perfusion d'Isoxsuprine amène l'arrêt du travail en 23 minutes. Le régime sans sel accompagnant la prise de comprimés d'Isoxsuprine amène un retour à une T.A. normale. Accouchement 23 jours plus tard, à 13 jours du terme prévu d'un enfant de

2.000 grammes dont l'indice d'Apgar est de 10. Actuellement enfant en bonne santé.

Cas 18 : H. M.

Menace d'accouchement prématuré début 9ème mois chez une jeune femme de 21 ans. Dans les antécédents on note une grossesse avec accouchement à terme normal, un avortement au 3ème mois deux ans plus tard. En ce qui concerne la grossesse actuelle, on note une menace d'avortement à la 6ème semaine. Les prolans étaient de 20.000 U.R. Les dosages ont donné les résultats suivants :

17 Cétostéroides	: 6,9 mg/24 H
11 Oxystéroides	: 2,5 mg/24 H
Prégnandiol	: 1,4 mg/24 H
Phénolstéroides	: 65 gammas/24 H
Créatinine	: 1,24 mg/24 H

Le traitement conservateur amène l'arrêt des métrorragies et la grossesse se poursuit sans complications.

A l'admission début 9ème mois, la malade présente :

- contractions toutes les 5 minutes, d'intensité forte, d'une durée clinique de 45 secondes.
- col long, fermé
- bruits du coeur foetal : bons

La perfusion d'Isoxsuprine amène l'arrêt du travail au bout de 45 minutes. On continue le traitement de la manière habituelle. Le groupe sanguin maternel étant 0 Rh - on recherche les agglutinines irrégulières et demande le test de Coombs indirect qui sont négatifs. La grossesse se poursuit nor-

malement et 23 jours plus tard, le terme étant dépassé de 4 jours, on déclenche le travail par une perfusion d'Ocytocine. L'accouchement a lieu 2 heures 1/2 plus tard. Enfant de 3.300 grammes dont l'indice d'Apgar est de 10. Pas de signes d'incompatibilité sanguine foeto-maternelle les jours suivants. Enfant actuellement en bonne santé.

Cas 19 : D. S.

Menace d'accouchement prématuré chez une primipare secondigeste de 29 ans. Dans les antécédents, on note un accouchement normal à terme en 1964.

A l'admission :

- contractions espacées de 5 minutes, d'intensité moyenne, d'une durée clinique de 50 secondes.

- col long, dilaté à 2 cm
- bruits du coeur foetal : bons.

La perfusion d'Isoxsuprine amène l'arrêt du travail en 41 minutes. La grossesse se poursuit normalement et l'accouchement a lieu spontanément 41 jours plus tard, au jour même du terme théorique. Enfant de 3.850 grammes dont l'indice d'Apgar est de 10.

Cas 20 : B. F.

Primigeste de 21 ans, admise pour menace d'accouchement prématuré à la fin du 6ème mois d'une grossesse jusqu'à présent normale. Dans les jours précédant l'admission, cette jeune femme signale des métrorragies minimes qui disparaissent spontanément sans traitement. Par contre, elle vient pour l'apparition de contractions.

A l'admission :

- contractions toutes les 3 minutes, d'intensité faible, d'une durée clinique de 25 secondes.

- on ne constate plus de métrorragies.
- col long, fermé
- bruits du coeur foetal : bons.

La perfusion d'Isoxsuprine amène l'arrêt du travail en l'espace de 83 minutes ; le traitement par voie orale est continué à domicile. Réadmission 12 jours plus tard pour reprise du travail.

A l'admission :

- contractions toutes les 10 minutes, d'intensité moyenne, d'une durée clinique de 30 secondes.

- col long, fermé
- bruits du coeur foetal bons.

Arrêt du travail en 24 minutes. Passage à la voie intra-musculaire puis orale. L'accouchement a lieu spontanément 79 jours après la première admission, à 21 jours du terme théorique. Enfant pesant 2.500 grammes dont l'indice d'Apgar est de 10.

Cas 21 : G. L.

Menace d'accouchement prématuré mi 8ème mois chez une primipare secondigeste de 23 ans. Dans les antécédents on note en 1964 un accouchement ayant nécessité l'emploi de la ventouse et un décollement manuel du placenta.

A l'admission :

- contractions toutes les 3 minutes, d'intensité forte et d'une durée clinique de 40 secondes
- col effacé, dilaté à 4 cm
- bruits du coeur foetal bons.

La perfusion d'Isoxsuprine amène l'arrêt du travail en l'espace de 94 minutes. L'inhibition utérine dure 40 minutes environ pendant lesquelles on continue la perfusion au même rythme de 100 gouttes par minute. Mais bientôt réapparaissent des contractions intenses d'une durée de 70 secondes toutes les 5 minutes. L'Isoxsuprine n'agit plus et on arrête la perfusion sans passer à la voie intra-musculaire. Accouchement 2 heures plus tard, d'un enfant de 2.400 grammes dont l'indice d'Apgar est de 10, actuellement en bonne santé.

Cas 22 : H. O.

Menace d'accouchement prématuré fin 7ème mois chez une secondipare, tertigeste de 30 ans. Deux accouchement normaux à terme dans les antécédents.

A l'admission :

- contractions toutes les 5 minutes, d'intensité moyenne d'une durée clinique de 40 secondes.
- col postérieur, long, fermé
- bruits du coeur foetal : bons.

Une perfusion d'Isoxsuprine amène l'arrêt du travail en 77 minutes. La perfusion est continuée comme d'habitude une heure après la perception clinique de la dernière contraction mais l'injection intra-musculaire d'Isoxsuprine faite habituellement en fin de perfusion n'a pas été administrée. 4 heures plus tard, on constate la présence de contractions survenant

toutes les 10 minutes, d'intensité moyenne et d'une durée de 30 secondes. Une deuxième perfusion amène l'arrêt du travail en 75 minutes. Passage à la voie intra-musculaire. Malgré le traitement intra-musculaire, 36 heures plus tard, surviennent des contractions faibles, à peine ressentie, d'une durée de 15 à 20 secondes. Une troisième perfusion amène l'arrêt de ce travail en l'espace de 7 minutes. La grossesse se poursuivra normalement et l'accouchement aura lieu 67 jours plus tard à 4 jours du terme théorique. Cet enfant de 3.300 grammes a un indice d'Apgar de 10.

Cas 23 : K. M-L. :

Menace d'accouchement prématuré mi 7ème mois chez une 5ème pare, 6ème geste de 36 ans. Dans les antécédents on note 5 accouchements normaux à terme. Pas d'antécédents cardiaques ni rénaux.

A l'admission :

- contractions régulières toutes les 3 minutes, d'intensité moyenne, d'une durée clinique de 30 secondes
- col long, fermé
- bruits du coeur bons.

En plus d'un mauvais état général, on constate la présence d'une pyélite droite. Température 38°6. Une perfusion d'Isoxsuprine amène l'arrêt du travail en 27 minutes. La T.A. qui était de 115/60 au départ , chute progressivement et n'est plus que de 50/20 au moment de la perception clinique de la dernière contraction. En même temps on note l'apparition d'une bradycardie foetale. On met alors en route une perfusion d'Hypertensine à la dose de 4 mcg/mn puis de 7 et 10 mcg/mn, valeur à laquelle elle est maintenue. On note en l'espace de 1 à 2 minutes, une remontée progressive de la T.A. à 80/40 puis

à 100/50 au bout de 10 minutes, niveau auquel elle se maintient malgré l'augmentation du rythme de la perfusion d'Isoxsuprine à 100 gouttes par minute. Une heure après la perception clinique de la dernière contraction, injection intra-musculaire de 10 mg d'Isoxsuprine et arrêt progressif des deux perfusions. Dans les minutes et les heures qui suivent, la T.A. se maintient à 90/50.

La pyélite est traitée par antibiotiques et antispasmodiques. Régime hypercalorique les jours suivants. La grossesse se poursuit sans incidents. Accouchement 80 jours plus tard, le terme théorique étant dépassé de 5 jours. Enfant de 2.550 grammes dont l'indice d'Apgar est de 10, actuellement en bonne santé.

Cas 24 : E. C.

Menace d'accouchement prématuré fin 7ème mois chez une 2ème pare, 3ème geste âgée de 27 ans. Dans les antécédents on note deux accouchements normaux à terme.

A l'admission :

- contractions toutes les 5 minutes, d'intensité moyenne et d'une durée clinique de 50 secondes.
- col long, fermé
- bruits du coeur bons

La perfusion d'Isoxsuprine amène l'arrêt du travail en 42 minutes. La grossesse se poursuit ensuite normalement et l'accouchement a lieu spontanément 67 jours plus tard, à 6 jours du terme théorique. Enfant en bonne santé, pesant 3.600 grammes.

Cas 25 : R. G.

Menace d'accouchement prématuré chez une primipare 2ème geste de 18 ans. Dans les antécédents, accouchement d'un enfant de 4.200 grammes à terme.

A l'admission :

- contractions toutes les 3 minutes, d'intensité forte, d'une durée clinique de 40 secondes.
- col long, dilaté à 3 cm
- bruits du coeur, bons ; présence de deux foyers.
- l'utérus a une taille fin 8ème mois.

Mise en route d'une perfusion d'Isoxsuprine qui amène l'arrêt des contractions en l'espace de 95 minutes. Passage à la voie intra-musculaire. 7 heures plus tard, reprise des contractions qui sont espacées de 5 minutes, d'intensité moyenne et d'une durée clinique de 40 secondes. Une deuxième perfusion inhibe ce travail dans un délai de 95 minutes. On passe à nouveau à la voie intra-musculaire. Les jours suivants, en plus de l'Isoxsuprine, 200 mg de Progestérone simple sont prescrits quotidiennement. Reprise du travail 4 jours plus tard, malgré la prise d'Isoxsuprine par voie orale. Au toucher vaginal, le col est effacé et dilaté à 3 cm. Il existe en outre une pyélite droite. Une nouvelle perfusion d'Isoxsuprine amène l'arrêt du travail en 71 minutes, mais celui-ci reprend 4 heures plus tard. La dilatation complète est atteinte spontanément en 2 heures. Expulsion d'un premier foetus en présentation céphalique pesant 1500 g, APGAR 9. Le deuxième jumeau se présente en siège complet. L'expulsion dure 5 minutes. Son poids est de 1.600 grammes et son indice d'Apgar de 4. Il décède le 2ème jour. Révision utérine : cavité utérine normale.

Cas 26 : K. J.

Malade de 29 ans, admise pour hépatite virale au milieu du 8ème mois de sa première grossesse. Soignée pour son ictère, elle présente une menace d'accouchement prématuré au 4ème jour de son hospitalisation.

A ce moment :

- contractions toutes les 5 minutes, d'intensité forte, d'une durée de 30 secondes.

- col fermé, segment inférieur mince et bien rempli.

- bruits du coeur foetal : bons.

La perfusion d'Isoxsuprine amène l'arrêt du travail dans un délai de 2 heures 15 minutes. Le traitement est continué selon la méthode habituelle. Les examens sanguins montrent alors :

- une bilirubine totale à 72 mg/1
  directe à 62 mg/1
  indirecte à 2 mg/1

Prothrombine : 64 %
Hanger : après 24 heures : ++
après 48 heures : ++++
S.G.O.T. : 40 unités
S.G.P.T. : 61 unités.

Malgré le traitement intra-musculaire par l'Isoxsuprine, le travail réapparait 12 heures plus tard. On le laisse évoluer normalement en raison de l'aggravation de l'ictère maternel. Accouchement normal d'un enfant qui pèse 2.200 grammes dont l'indice d'Apgar est de 10. Actuellement l'enfant est en bonne santé. Les jours suivant l'accouchement, aggravation de l'ictère maternel. La malade guérie quitte le service un mois plus tard.

Cas 27 : L. M.

Menace d'accouchement prématuré mi 7ème mois, chez une 3ème pare, 4ème geste de 39 ans. Dans les antécédents, trois grossesses apparemment normales suivies, lors du premier accouchement, de l'extraction par forceps d'un enfant pesant 5.500 grammes, mort-né, et de deux césariennes aux accouchements suivants. Les enfants pesaient respectivement 4.200 grammes et 4.100 grammes. La grossesse actuelle a été jusqu'à présent bien supportée.

A l'admission :

- contractions toutes les 10 minutes, d'intensité faible, d'une durée de 25 secondes
- col long, dilaté à 1 cm
- bruits du coeur bons.

La perfusion d'Isoxsuprine amène l'arrêt du travail en 80 minutes. Réadmission 5 semaines plus tard, pour un nouveau début de travail. Lors de cette deuxième admission :

- contractions toutes les 5 minutes, d'intensité moyenne, d'une durée de 30 secondes
- col long, dilaté à 1 cm
- bruits du coeur bons.
- hauteur utérine supérieure à celle de l'âge de la grossesse.

Une perfusion d'Isoxsuprine amène l'arrêt du travail en l'espace de 37 minutes. Passage à la voie intra-musculaire. Test d'hyperglycémie provoquée pathologique traduisant un prédiabète. Une nouvelle césarienne étant décidée, on arrête les injections intra-musculaires 8 heures avant l'intervention. Le travail reprend spontanément. Au moment de l'intervention, l'utérus contient 2 litres de liquide amniotique. Le poids de l'en-

fant est de 3.200 grammes. Son indice d'Apgar est de 2 à la naissance. Réanimation mais décès le même jour d'une cardiopathie congénitale vérifiée.

Cas 28 : F. B.

Menace d'accouchement prématuré début 8ème mois chez une primipare secondigeste de 29 ans. Dans les antécédents, un accouchement normal en 1958.

A l'admission :

- contractions toutes les 10 minutes, d'intensité moyenne, d'une durée clinique de 25 secondes.
- col long, fermé
- bruits du coeur foetal : bons.

Métrorragies d'abondance minime. La perfusion d'Isoxsuprine amène l'arrêt du travail en 21 minutes. On continue le traitement comme d'habitude. Dans les jours suivants, on note une excitabilité utérine anormale. Administration en plus de l'Isoxsuprine de 250 mg de Progestérone Retard tous les 3 jours. Le travail reprend 5 jours après la première perfusion. La malade présente des contractions d'intensité forte toutes les 3 minutes, d'une durée de 40 secondes. T.V. idem. Bruits du coeur foetal bons. La perfusion amène l'arrêt total du travail en 42 minutes. Passage à la voie intra-musculaire puis orale.

Les résultats des dosages hormonaux parviennent après le départ de la malade et montrent une insuffisance oestrogéno-lutéinique. Les résultats sont :

Folliculine	1.166 gammas par 24 H
Phénolstéroides	1.200 gammas par 24 H
Prégnandiol	13 mg/ 24 H

Créatinine 1,35 g/ 24 H

L'accouchement a lieu 61 jours plus tard, le terme théorique étant dépassé de 2 jours. Enfant pesant 3.000 grammes. L'indice d'Apgar est de 10.

Cas 29 : K. L.

Menace d'accouchement prématuré au terme de 7 mois 1/2 chez une jeune femme de 30 ans, tertipare, 5ème geste, groupe sanguin 0 Rh -. Dans les antécédents, on note 3 accouchements prématurés le premier en 1960 au 7ème mois de la grossesse : enfant de 2.000 grammes actuellement en bonne santé. En 1962, au 5ème mois enfant mort-né. En 1965, accouchement prématuré au 8ème mois. L'enfant pèse 2.500 grammes. Il décède 15 jours après l'accouchement. Avortement à la 6ème semaine d'une grossesse en 1964, nécessitant un curetage.

Grossesse actuelle : cerclage au 4ème mois. Traitement hormonal conservateur (Oestrogènes + Progestatifs).

A l'admission :

- contractions d'intensité forte, d'une durée clinique de 30 secondes et survenant toutes les 3 minutes.
- col mou, effacé, à 50 %, dilaté à 1 cm. Perception du fil de cerclage dans l'orifice cervical.
- bruits du coeur bons.

La perfusion d'Isoxsuprine amène l'arrêt du travail dans un délai de 59 minutes. Passage à la voie intramusculaire puis orale. Réadmission 7 jours plus tard, pour reprise du travail.

Lors de cette nouvelle admission :

- contractions d'intensité forte, d'une durée clinique de 50 secondes, toutes les 2 minutes.
- col effacé, dilaté à 1 cm.

La perfusion d'Isoxsuprine à raison de 120 gouttes par minute n'a plus d'effet sur le travail. Elle est arrêtée. Le fil de cerclage est coupé. On rompt les membranes. En 1 heure 50 minutes la dilatation passe de 2 cm à dilatation complète. Une perfusion d'Ocytocine synthétique est nécessaire pour corriger une légère hypocinésie à la dilatation de 4 cm. Accouchement d'un enfant pesant 2.200 grammes dont l'indice d'Apgar à la naissance est de 10. L'enfant va bien actuellement.

DISCUSSION

I. - Action de l'Isoxsuprine sur l'activité utérine :

L'expérimentation réalisée a mis en évidence l'effet inhibiteur puissant de l'Isoxsuprine. La diminution de l'activité utérine est obtenue d'abord par la diminution de la fréquence des contractions, puis par la diminution progressive de l'intensité et de la durée de celles-ci. Après l'installation de la perfusion, une ou deux contractions de forte intensité clinique sont parfois observées, alors que l'on constate une diminution de la fréquence et de la durée. Dans un cas (cas 3) nous n'avons pas obtenu l'arrêt du travail. Seule une diminution nette de la fréquence a été observée. Dans 26 cas, l'inhibition des contractions s'est installée dans un délai variant entre 20 minutes et 2 heures 45. Dans deux cas enfin, (cas 10 et 14), nous n'avons plus perçu de contraction après l'installation de la perfusion.

ALVAREZ-BRAVO, CIBILS et HENDRICKS signalent cette même évolution des caractères de la contraction sous Isoxsuprine. Le quotient intensité sur fréquence augmente de manière rapide dès le début de la perfusion (ERIKSSON et WIQVIST). Enfin, KARIM et BISHOP ont trouvé un léger abaissement du tonus de base.

1) Dose de produit perfusé :

L'effet inhibiteur de l'Isoxsuprine est fonction de la dose perfusée. La dose minima que nous avons administrée par voie intra-veineuse a été de 20 mg dans 2 cas, la dose maxima n'a pas dépassé 180 mg. La moyenne se situe aux environs de 50 mg.

2) Qualité de l'inhibition :

La durée d'obtention de l'inhibition et la qualité de celle-ci dépendent de 3 facteurs : vitesse et durée de perfusion, importance du travail, état cervico-segmentaire.

a) La vitesse et la durée de la perfusion.

La durée d'installation de l'effet inhibiteur dépend de la vitesse de perfusion. Plus la dose perfusée par minute est importante, plus l'arrêt du travail sera rapidement obtenu.

La vitesse de perfusion était en général de 100 gouttes par minute, ce qui correspond à 0,4 mg ou 400 mcg par minute. Cette dose était atteinte en 10 minutes, par deux paliers de 5 minutes, l'un à 60, l'autre à 80 gouttes par minute. Dans les 4 premiers cas, la vitesse de perfusion avait été inférieure au débit de 100 gouttes par minute et variait de 40 à 60 gouttes. Le délai de l'installation de l'inhibition avait été supérieur ou égal à 90 minutes dans trois de ces cas. Dans le dernier, l'arrêt du travail n'avait pas été obtenu.

Des doses inférieures à 100 mcg par minute (25 gouttes) même longtemps prolongées, sont inefficaces (ALVAREZ-BRAVO et Coll.). Des doses supérieures ont été administrées par ce même auteur, et c'est ainsi que dans un cas de menace d'avortement à la 14ème semaine, la dose perfusée s'est élevée à 3,2 mg par minute. Une installation un peu plus rapide de l'inhibition a pu être notée sans que l'on observe des effets secondaires importants. Dans le cas de la menace d'accouchement prématuré, il semble que la dose la plus efficace se situe entre 320 et 480 mcg par minute, soit un débit de 80 à 120 gouttes/minute.

Il semble qu'une durée minimum de perfusion soit nécessaire pour que l'inhibition obtenue soit durable. L'administration intra-veineuse directe de 10 mg d'Isoxsuprine n'a qu'un effet inhibiteur léger et transitoire d'une durée de 10 minutes environ (ALVAREZ-BRAVO, KARIM). ALVAREZ-BRAVO et Coll. parlent "d'une durée d'imprégnation" de l'utérus par l'Isoxsuprine. Pour qu'une inhibition durable de la contractilité utérine soit obtenue, il parait nécessaire de continuer la perfusion pendant 60 minutes après la perception clinique de la dernière contraction et d'assurer le relai par voie intra-musculaire.

b) Influence de l'importance du travail sur l'inhibition utérine obtenue.

A doses égales de produit perfusé au total et par minute, le délai d'obtention d'une inhibition totale est fonction de l'importance du travail constaté. La durée de perfusion nécessaire sera notablement plus longue lorsque le travail dure depuis plusieurs heures. Dans le cas d'un régine élevé de contractions d'intensité forte, le délai de perfusion nécessaire à l'arrêt du travail sera le plus souvent supérieur à 1 heure, l'inhibition obtenue étant en général précaire.

Le travail sera susceptible de reprendre dans les heures ou les jours suivants, malgré l'admission intra-musculaire régulière d'Isoxsuprine. Cette reprise du travail sera facilement arrêtée par une nouvelle perfusion (cas 11 et 28), ceci uniquement dans les cas où le col et le segment inférieur sont peu modifiés. Lorsqu'on assiste à cette reprise du travail, il est illusoire d'administrer l'Isoxsuprine par voie intra-musculaire. On observerait tout au plus, une diminution de la fréquence des contractions. Il est donc nécessaire de refaire une nouvelle perfusion qui amène l'inhibition totale et définitive de l'activité utérine.

Il est possible également d'assister à une nouvelle menace d'accouchement prématuré dans les semaines qui suivent la première hospitalisation. Nous avons observé cette éventualité dans 3 cas (cas 16, 20 et 27). La récidive avait eu lieu respectivement 30 jours, 13 jours et 36 jours après le premier arrêt du travail . Dans le cas 16 le délai d'inhibition de la contractilité utérine a été de 1 heure 37 minutes. Dans le cas 20, 24 minutes ont été nécessaires pour obtenir une bonne inhibition alors que dans le cas 27, malgré un hydramnios assez important, il a fallu 37 minutes.

c) Etat du segment inférieur et du col.

L'ampliation du segment inférieur avec effacement du col et début de dilatation demanderont une durée de perfusion sensiblement plus longue. L'arrêt du travail sera toujours obtenu mais cette sédation sera d'autant plus précaire que la dilatation et l'effacement seront importants. Les contractions sont susceptibles de reprendre dans les heures suivantes malgré la poursuite du traitement par voie intra-musculaire. Une nouvelle perfusion peut alors encore amener l'arrêt du travail. Il est toutefois illusoire d'administrer une troisième perfusion qui n'amènerait qu' une inhibition de courte durée et il est préférable à ce stade de laisser évoluer l'accouchement (cas 9).

Quand un travail efficace s'est installé depuis plusieurs heures et a amené une dilatation cervicale égale ou supérieure à 4 cm, le produit s'avère inefficace. On obtiendra parfois l'arrêt des contractions qui reprendront malgré la poursuite de la perfusion (cas 21). En général on observera une diminution de la fréquence des contractions (cas 3) mais l'Isoxsuprine s'avèrera incapable d'inhiber complètement l'activité utérine. C'est le " point of no return " de HENDRICKS, qui représente la limite au-delà de laquelle la thérapeutique est vouée à l'échec.

3) Importance de l'étiologie.

L'inhibition de l'activité utérine est précaire dans certaines étiologies de la menace d'accouchement prématuré, notamment dans le cas de surdistension utérine (grossesse gémellaire, hydramnios). Le travail aura tendance à reprendre malgré la poursuite du traitement.

Dans les cas de maladie gravidique tardive, il nous semble que l'action de l'Isoxsuprine est particulièrement favorable : dans les deux cas où l'accouchement a pu être différé, (cas 11 et 17), le traitement a entrainé une normalisation rapide de la tension artérielle dans les jours suivants sans qu'il y ait eu d'action notable sur les autres symptômes de la maladie. EZES et BOURDON ont déjà signalé l'action hypotensive de l'Isoxsuprine dans les cas de toxémies gravidiques pures. Contrairement à l'opinion d'ALVAREZ-BRAVO et Coll. , il ne nous a pas semblé que la vitesse de l'installation de l'inhibition et la qualité de celle-ci soient supérieures dans ces cas.

4) Action de l'Isoxsuprine sur le travail actif, en phase de dilatation.

L'accouchement est survenu pendant le traitement par Isoxsuprine dans 5 cas : après échec du traitement dans 4 cas (3, 9, 21, 26) et après rupture des membranes dans un autre cas (cas 8). Il n'apparait pas que l'Isoxsuprine ait une action inhibitrice importante sur le travail en phase de dilatation. La durée moyenne de dilatation de 4 cm à dilatation complète n'a pas excédé 4 heures 30 minutes. Dans un cas, (cas 9) une hypocinésie a été observée en fin de travail. Celui-ci a évolué normalement sous l'influence d'une perfusion d'Ocytocine. L'accouchement s'étant déroulé de façon normale dans 5 cas, l'expulsion s'est faite de manière spontanée et n'a pas nécessité d'intervention. La délivrance a été normale dans tous les cas.

Il nous faut toutefois signaler la possibilité de complications obstétricales lorsque l'Isoxsuprine est administrée pendant la phase active du travail. Sur 5 cas, CAMPBELL a été obligé de recourir deux fois au forceps pour accomplir une rotation. Dans 2 cas, cet auteur signale des hémorragies de la délivrance et un cas a nécessité l'emploi d'une perfusion d'Ocytociques pour corriger un travail inefficace. Comme cet auteur, nous pensons qu'il est inutile de poursuivre la perfusion d'Isoxsuprine quand celle-ci n'a plus d'action sur le travail. Il est préférable dans ces cas d'installer une perfusion d'Ocytocine pour renforcer l'efficacité contractile.

II. - Effets secondaires de la perfusion d'Isoxsuprine.

1) Effets cardio-vasculaires.

En raison de l'analogie structurale de l'Isoxsuprine avec l'Adrénaline, une action sur le système cardio-vasculaire était prévisible. Les effets sur la T.A. et sur le pouls maternels sont résumés dans le tableau n° II.

a) Effet sur la tension artérielle.

Dans les minutes suivant la mise en route de la perfusion, nous avons remarqué une chute importante de la tension artérielle systolique et diastolique, avec conservation d'une bonne différentielle. Sur la totalité des cas observés, la chute tensionnelle a été en moyenne de 32 mmHg pour la composante systolique et de 22 mmHg pour la composante diastolique. Ces valeurs sont sensiblement supérieures à celles qu'à publié HENDRICKS : cet auteur a trouvé une chute moyenne de 20 mmHg pour la T.A. systolique et de 12 mmHg pour la diastolique. Chez nos patientes, la T.A. systolique ne s'est pas abaissée en dessous de 90 mm Hg dans 21 cas. Dans 7 cas, la chute tensionnelle a été plus importante sans toutefois dépasser la valeur de 70 mm Hg. Une seule fois (cas 23) nous avons noté une hypotension à 50/20. La chute tensionnelle apparait 10 à 20 minutes après le début de la perfusion, d'où la nécessité de mesurer la tension artérielle toutes les 5 minutes. Pour d'autres auteurs notamment HENDRICKS l'apparition de l'hypotension serait plus rapide, soit entre 6 et 8 minutes après le début de la perfusion. Cette différence tient très certainement à un mode d'administration légèrement différent : dans nos observations,la perfusion a été augmentée progressivement et par paliers.

TABLEAU N° II

VARIATION DU POULS			VARIATION DE LA TENSION ARTERIELLE	
CAS	Au départ	Variation extrême	Au départ	La plus basse
1	90	140	130/60	100/60
2	90	120	105/50	90/50
3	145	128	160/110	140/100
4	100	120	125/70	90/40
5	120	132	120/70	100/60
6	90	108	120/70	90/60
7	88	152	120/90	90/50
8	108	160	110/80	90/60
9	90	132	130/80	100/50
10	85	110	135/80	120/60

11	80	112	160/100	120/100
12	120	140	120/70	100/60
13	96	108	120/70	90/50
14	100	140	140/80	105/70
15	100	140	130/80	70/40
16	110	145	120/80	85/40
17	90	128	125/60	95/40
18	104	132	100/60	70/40
19	90	128	110/60	90/30
20	80	160	130/70	80/40
21	80	110	110/70	110/70
22	100	120	115/60	100/20
23	100	120	115/60	50/20
24	100	132	120/60	80/20

25	100	174	130/70	70/40
26	82	120	120/70	100/60
27	90	120	140/80	80/30
28	80	136	140/60	80/30
29	100	120	100/50	80/40
	Augmentation moyenne du pouls : 35 battements par minute		Chute moyenne de la tension : - systolique : 32 mmHg (0 < 32 mmHg<65) - diastolique: 22 mmHg (0 < 22 mmHg<50)	

b) Action sur le pouls maternel :

Parallèlement à l'hypotension, nous avons observé dans chaque cas l'installation d'une tachycardie variable ; la moyenne d'augmentation du rythme cardiaque maternel a été de 35 battements par minute. Dans quelques cas, nous avons remarqué que l'apparition de la tachycardie précédait de quelques minutes l'installation de l'hypotension. Après que la tachycardie et l'hypotension sont apparues, on assiste à une stabilisation de ces modifications cardio-vasculaires. Dans les minutes qui suivent l'arrêt de la perfusion on observe parfois un phénomène de rebond avec reprise transitoire de la tachycardie et nouvelle chute tensionnelle. Ces troubles sont vraisemblablement dus à l'action retardé de l'injection intra-musculaire d'Isoxsuprine faite en fin de perfusion. Le retour aux valeurs normales a lieu en moyenne 60 minutes après l'arrêt du traitement par voie intra-veineuse.

c) Influence de la position de la mère.

Le décubitus latéral, utilisé par HENDRICKS, diminue l'importance des troubles cardio-vasculaires et ceux-ci sont mieux supportés par la mère. En décubitus dorsal, préconisé par ALVAREZ-BRAVO et Coll., par ERIKSSON et WIQVIST, nous avons remarqué que les chutes de tension artérielle sont plus importantes, pouvant aller jusqu'au collapsus.' Dans cette position, semble intervenir le " supine hypotensive syndrome " qui de plus, d'après ROBBINS et Coll., serait susceptible d'être à l'origine de décollements prématurés du placenta par simple phénomène mécanique.

d) Mécanisme des chutes tensionnelles.

L'hypotension observée est due principalement à la vasodilatation périphérique. L'augmentation du lit circulatoire périphérique est compensée par une augmentation du débit systolique et de la fréquence cardiaque (HYMAN). Le facteur utérin participe également à cette chute tensionnelle; la contraction utérine,chassant un certain volume de sang dans la circulation maternelle,produit une augmentation du retour veineux vers le coeur droit tandis que la relaxation utérine soustrait un volume de sang supplémentaire et augmente l'hypotension (ERIKSSON et WIQVIST). Certains auteurs ont remarqué que l'Isoxsuprine était mieux supportée au début de la grossesse, même lorsque la dose administrée était très importante (3,2 mg/mn) et que la patiente était en décubitus dorsal (ALVAREZ - BRAVO et Coll.). En début de la grossesse, la vasodilatation soustrait un volume de sang moins important qu'aux alentours du terme ; de plus, il n'y a pas intervention du " supine hypotensive syndrome " qui n'apparait que si l'utérus a un volume suffisant.

Les rapports utéro-placentaires apparaitraient donc déterminants dans la genèse des modifications cardio-vasculaires.

2) Traitement des modifications cardio-vasculaires.

Diverses solutions ont été proposées pour lutter contre l'hypotention au cours de la perfusion d'Isoxsuprine. En diminuant la vitesse de perfusion, BISHOP et WOUTERZ ont observé un retour rapide à une tension artérielle satisfaisante. Il ne fait cependant pas de doute que l'arrêt de l'administration du produit favorise un retour rapide du travail. La contraction

utérine provoquant une augmentation de la tension artérielle, HENDRICKS et Coll. ont traité une hypotension due à l'Isoxsuprine par une perfusion d'Ocytocine synthétique. La mise en position de Trendelenbourg de la patiente et l'administration d'agents vasopresseurs non mentionnés, avaient été impuissants à restaurer préalablement une tension artérielle acceptable. L'administration intra-veineuse de 5 milli-unités d'Ocytocine synthétique par minute corrigea rapidement les troubles cardio-vasculaires ; mais en même temps une reprise du travail était constatée avec accouchement dans les heures suivantes. Il s'agissait d'une parturiente à terme chez laquelle la perfusion d'Isoxsuprine avait été administrée au début du travail. L'augmentation brusque de la pression intra-utérine au cours d'une période d'hypotension apparait toutefois dangereuse pour le foetus. Il semblerait plus satisfaisant d'utiliser un vasopresseur qui corrige l'hypotension maternelle sans faire appel à la contraction utérine.

La solution idéale serait la diminution du lit vasculaire périphérique par un vasopresseur électif qui lutterait contre l'action périphérique de l'Isoxsuprine sans modifier son action utérorelaxante. Cette solution a été suggérée par STANDER et Coll. qui conseillent l'emploi d'un hypertenseur d'action périphérique pour lutter contre les modifications cardio-vasculaires. L'action de la Noradrénaline sur la contraction utérine (CIBILS, POSE et ZUSPAN) élimine d'emblée ce produit. Parallèlement à l'augmentation rapide de la tension artérielle dès le début de la perfusion, ce produit a un effet utérotonique net : augmentation de l'activité utérine marquée par une augmentation de la fréquence et de l'intensité des contractions.

L'Angiotensine (ou Hypertensine), utilisée par ERIKSSON et WIQVIST au cours de perfusions d'Isoxsuprine semble réunir les qualités souhaitées. L'angiotensine est produite dans l'organisme par action de la rénine sur l'hypertensinogène. Ce médicament exerce une action vasoconstrictrice périphérique élective. Au niveau cardiaque on observe une bra-

dycardie réflexe d'origine vagale qui est supprimée par l'Atropine. L'action vasoconstrictrice de l'Hypertensine s'exerce directement sur la fibre lisse vasculaire mais ne semble pas agir sur les récepteurs périphériques sensibles à l'action de l'Adrénaline. L'utilisation de l'Angiotensine chez la femme enceinte semble possible en l'absence d'antécédents cardiaques ou rénaux. L'administration intra-veineuse directe de 0,5 mcg donne une réponse tensionnelle en l'espace de 30 secondes. Pour cette dose on observe une augmentation de 20 à 30 mm Hg portant sur la tension artérielle systolique et diastolique, en même temps on note une diminution légère du rythme cardiaque (ABDUL-KARIM et ASSALI). Aucun effet utérotonique n'est signalé aux doses cliniques hypertensives.

ERIKSSON et WIQVIST ont utilisé l'angiotensine en perfusion pour corriger l'effet hypotenseur de l'Isoxsuprine. Le médicament a été expérimenté dans le cas de travail déclenché par Ocytocine chez des gestantes à terme. Aux doses de 1, 2 et 4 mcg par minute en perfusion intra-veineuse, la tension artérielle est rapidement remontée à une valeur normale, alors qu'on notait une diminution de la tachycardie maternelle. Aucun effet utérotonique n'a été trouvé.

Dans un cas d'hypotension sévère - (cas 23), nous avons administré l'Angiotensine au cours de la perfusion d'Isoxsuprine. Tension artérielle et pouls ont été mesurés toutes les 2 minutes. Aux doses successives de 4 mcg/min., puis 7 et 10 mcg/min. nous avons observé une remontée rapide de la tension artérielle à une valeur acceptable alors que l'inhibition utérine était préservée par la poursuite de la perfusion d'Isoxsuprine. Au cours de l'administration conjointe des deux médicaments, les troubles secondaires ont été négligeables. Seuls une sudation assez importante et un rythme respiratoire un peu plus rapide ont été enregistrés.

3) Autres effets secondaires.

a) effets dûs à l'Isoxsuprine.

Des nausées et des vomissements ont parfois accompagnés les modifications cardio-vasculaires . Ces troubles se voient principalement quand la patiente change de position (passage du décubitus latéral au décubitus dorsal).

Des sueurs profuses ont été plus souvent signalées par les patientes.

Un certain dégré de somnolence et de légères céphalées frontales peuvent également apparaître en cours de perfusion. Ces troubles peuvent être en rapport avec l'augmentation du flux sanguin dans le territoire cérébral (KAINDL et Coll.).

b) effets dûs au sérum hypertonique.

Nous avons souvent observé une douleur sur le trajet veineux au niveau du bras. Aucune complication n'a été notée les jours suivants.

III. - Action de l'Isoxsuprine sur le foetus. -

1) Au cours de la perfusion.

a) Rhythme cardiaque foetal.

Il ne nous a pas été possible d'enregistrer de façon continue le rythme cardiaque foetal. De nombreux auteurs ont cependant signalé des modifications apparues au cours

de la perfusion d'Isoxsuprine. Ainsi KARIM, signale une augmentation du rythme du coeur foetal de 8 à 15 battements par minute survenant 5 à 10 minutes après injection intra-veineuse directe de 10 mg d'Isoxsuprine chez la mère. Cette tachycardie serait due au passage transplacentaire de l'Isoxsuprine et ne serait pas un symptôme de souffrance foetale. Dans des cas d'hypertonie, une bradycardie serait au contraire enregistrée. Des travaux plus récents (STANDER et coll.) ont confirmé ces premières constatations faites par KARIM ; après le début de la perfusion d'Isoxsuprine, on observe une augmentation de 10 à 25 battements par minute dans un délai de 7 à 15 minutes. Le retour aux valeurs d'origine se fait 30 à 60 minutes après l'arrêt de la perfusion. Dans un cas où l'hypotension maternelle coïncidait avec une contraction de forte intensité, l'enregistrement du rythme cardiaque foetal a montré l'apparition d'une bradycardie importante dans les minutes suivantes. Cette diminution du rythme cardiaque feotal faisant suite à des périodes de tachycardie est par contre à considérer comme signe de souffrance foetale. Dans un cas d'hypotension maternelle importante (cas 23) nous avons pu observer également un épisode de bradycardie foetale.

b) Hypotension maternelle et anoxie foetale.

Si l'Isoxsuprine peut avoir une action favorable dans l'amélioration de la circulation sanguine utéroplacentaire, l'hypotension maternelle peut créer pour le foetus un danger certain d'anoxie. La conception actuelle de la circulation utéroplacentaire admet que la pression artérielle chez la mère est le facteur déterminant du passage sanguin vers la chambre intervilleuse (RAMSEY et coll.). Le sang maternel conduit par les artérioles spiralées est injecté à une pression relativement élevée dans les espaces intervilleux. Lors de la contraction utérine, la circulation est diminuée par suite de la compression des vaisseaux intra-myométriaux pendant la contraction (RAMSEY et

Coll.) ; des contractions d'intensité forte peuvent être causes d'anoxie au cours d'un travail considéré comme normal . On conçoit fort bien que dans les cas d'hypotension maternelle, l'apport de sang oxygéné sera encore réduit, augmentant ainsi le risque foetal. L'effet de l'hypotension maternelle sur le rythme du coeur foetal au cours du travail normal a été étudié par BIENIARZ, FERNANDEZ-SEPULVEDA et CALDEYRO-BARCIA, ainsi que par MERZ et coll. . La bradycardie foetale, dont on distingue deux types, survient toujours après une contraction utérine.

On distingue :

- la bradycardie transitoire de type 1 qui survient moins de 20 secondes après la contraction et est due à un réflexe vagal. On l'observe surtout après rupture des membranes, lors de la descente de la tête dans la filière pelvi-génitale.

- la bradycardie transitoire de type 2 a un temps de latence supérieur à 20 secondes. Elle est attribuée à une hypoxie foetale transitoire. Lorsque plusieurs contractions se suivent, cette bradycardie s'accentue comme si les réserves foetales en 0_2 s'épuisaient ; entre les contractions, une pression artérielle maternelle suffisamment élevée permet de redonner l'oxygénation nécessaire au foetus. Il n'en est pas de même lorsqu'il y a hypotension maternelle.

La réalité de ce danger apparait encore plus nettement quand existe une hypoxie foetale pré-existante, due à l'anémie maternelle au cours d'une grossesse hémorragique ou à une diminution de la circulation utéro-placentaire.

Chez 6 patientes, nous avons observé une chute de la tension artérielle comprise entre 90 et 70 mm Hg : dans tous ces cas la période d'hypotension se situait après l'arrêt du travail, l'utérus étant déjà bien relaché. Le seul cas (cas 23) où nous avons observé une bradycardie foetale surve-

nant après deux contractions utérines successives dans une période d'hypotension importante à 50/20, a bénéficé d'un traitement par Angiotensine. Il semble donc primordial d'obtenir l'inhibition utérine dans les délais les plus brefs en administrant l'Isoxsuprine à dose suffisante dès le début de la perfusion. Si l'hypotension maternelle apparaît alors que des des contractions utérines persistent,

Il faudra :

- restaurer la pression artérielle à une valeur satisfaisante par une perfusion d'Hypertensine ;

- assurer le maximum d'oxygénation à la mère.

Quand la relaxation utérine est déjà obtenue, il semble qu'il suffit de réduire le rythme de perfusion.

2) Etat de l'enfant à la naissance :

Nous éliminerons d'emblée le cas 12 où il s'agit d'un avortement avec naissance d'un foetus mort-né. Sur les 28 accouchements restants, l'indice d'Apgar a été de 10 dans 23 cas. Ces enfants sont actuellement en bonne santé.

Dans deux cas, l'indice d'Apgar à la naissance était de 6. Dans le cas 3 il s'agissait d'un enfant pesant 1.080 grammes, qui est mort prématurément. Dans le cas 5, l'enfant pesait 3.100 grammes et présentait des phénomènes d'incompatibilité sanguine. Il est actuellement en bonne santé.

L'indice d'Apgar était de 4 dans un cas (cas 25) ; il s'agissait du 2ème jumeau pesant 1.600 grammes, mort prématurément.

L'indice d'Apgar était de 3 dans le cas 11. L'enfant pesait 1.900 grammes, était né par opération césarienne pour pré-éclampsie grave chez la mère. L'enfant est actuellement en bonne santé.

Enfin, dans le cas 27, l'Apgar à la naissance était de 2. L'enfant pesait 3.200 grammes et est décédé d'une cardiopathie congénitale.

Dans 3 cas, on a noté la présence d'une incompatibilité sanguine foeto-maternelle (cas 5, 14 et 15). Les trois enfants sont actuellement en bonne santé.

IV. - Discussion des échecs du traitement.

Dans le traitement de la menace d'accouchement prématuré par l'Isoxsuprine nous avons enregistré 8 échecs.

Dans 2 de ces cas, l'échec était presque volontaire de notre part. Il s'agit :

- du cas 26 où en raison de l'ictère infectieux maternel, nous avons laissé évoluer le travail après une perfusion qui avait amené une relaxation utérine complète ;

- de la menace d'avortement mi 5ème mois (cas 12) où nous n'avons administré qu'une perfusion d'essai, les bruits du coeur foetal n'étant pas perçus à l'admission .

On peut considérer les 6 autres cas comme de véritables échecs. Il s'agit des cas 3, 9 et 21 où la dilatation

cervicale était trop importante. La relaxation utérine n'a pas pu être obtenue. Dans le cas 29, un travail hypercinétique motivant la réhospitalisation une semaine après la première perfusion, n'a pu être arrêté.

- Dans un autre cas (cas 25), la distension utérine n'a permis qu'une sédation transitoire ; après chaque perfusion, le travail a repris dans les heures qui suivaient ;

- quant au cas 8, la rupture des membranes a contre-indiqué la poursuite du traitement et le travail a repris dans les heures suivantes.

Il est apparu deux causes principales d'échec de l'effet utéro-inhibiteur de l'Isoxsuprine : d'une part, la surdistension utérine, d'autre part, une dilatation cervicale et un effacement cervical trop importants. La sédation obtenue était dans ces cas toujours précaire.

INDICATIONS

L'indication idéale du traitement par Isoxsuprine est la menace d'accouchement prématuré franche, lorsque le travail est déclenché, que les membranes sont intactes et que la zone cervico-isthmique est peu modifiée. Toute modification du col utérin sur un segment inférieur rempli représente une moins bonne chance de réussite. Le travail sera toujours arrêté, mais l'inhibition obtenue le sera souvent de façon précaire. Plus que la dilatation, c'est l'effacement cervical qui commande le pronostic à long terme.

L'association à la menace d'accouchement prématuré d'un syndrôme pathologique, infectieux ou autre, demandera l'établissement d'un traitement étiologique adapté au cas. Il semble qu'on puisse utiliser le traitement par Isoxsuprine au décours des interventions chirurgicales dans la deuxième moitié de la grossesse (appendicite, kyste de l'ovaire). L'occasion ne nous a pas été donnée d'en faire l'expérience.

CONTRE - INDICATIONS

I. - Contre-indications absolues.

La rupture des membranes, en raison du danger d'infection, est une contre-indication absolue au traitement par l'Isoxsuprine. L'efficacité du médicament dans ce cas apparait limitée, le travail reprenant dans un délai de quelques heures à quelques jours (HENDRICKS, CIBILS, POSE et ESKES).

Les états hémorragiques du 3ème trimestre de la grossesse, quelle que soit leur étiologie, entraînent fatalement une déglobulisation maternelle, facteur d'hypoxie foetale. Quand s'ajoute l'action vasodilatatrice de l'Isoxsuprine, l'intensité de l'hémorragie risque d'augmenter. Toutefois, lorsque les métrorragies sont d'intensité minime alors que le travail est peu important, on peut tenter une perfusion d'essai à débit modéré, en surveillant les modifications cardio-vasculaires chez la mère et l'enfant. En effet, tant que n'existe pas de danger immédiat pour la mère et l'enfant, il apparait souhaitable de permettre au maximum la poursuite de la grossesse. Toute modification défavorable de l'état cardio-vasculaire foeto-maternel, toute augmentation des métrorragies nécessitent l'arrêt immédiat de la perfusion.

Les modifications cardio-vasculaires qu'entraine l'Isoxsuprine en contre-indiquent formellement l'administration dans le cas de cardiopathie maternelle,

II. - Contre-indications relatives.

L'hypotension maternelle préexistente est une contre-indication relative pour HENDRICKS : Une tension artérielle systolique inférieure à 100 mm Hg exige la prudence dans la conduite du traitement. Parmi les cas qu'il nous a été donné de voir, la valeur systolique de départ était toujours supérieure à 100 mm Hg. Il est cependant certain que l'hypotension ne pourra que s'aggraver au cours de la perfusion d'Isoxsuprine. Si des contractions d'intensité forte persistent pendant la chute tensionnelle, le danger d'hypoxie, facteur de souffrance foetale, augmente. L'administration d'Isoxsuprine dans ces conditions demandera une surveillance constante de l'état cardio-vasculaire foeto-maternel. Le décubitus latéral sera comme toujours exigé de la patiente. La mise en route de la perfusion se fera selon la méthode habituelle avec une dose/minute augmentée très progressivement. Le début des modifications cardio-vasculaires apparait dans un délai de 10 à 20 minutes et n'est maximum que vers la 30ème minute. L'arrêt du travail sera déjà souvent obtenu à ce stade. La persistance des contractions lorsque le chiffre tensionnel systolique est inférieur à 70 mm Hg, nécessitera la mise en route d'une perfusion lente d'Angiotensine. La tension artérielle sera mesurée de 2 minutes en 2 minutes.

Les maladies gravidiques tardives : pour BRAVO et Coll. l'effet inhibiteur est obtenu plus rapidement quand existe un syndrôme toxémique. Nous n'avons pas fait la même constatation : dans le cas 11, deux perfusions d'Isoxsuprine ont été nécessaires pour amener l'arrêt du travail. Les modifications cardio-vasculaires ont été sensiblement différentes de celles observées dans les autres cas. La baisse de la tension artérielle systolique a été peu importante, nulle en ce qui concerne la tension diastolique (cas 3 et 11), avec pincement de la différentielle ; le degré du tachycardie a été peu important dans tous les autres cas. Le traitement par l'Isoxsuprine ne peut être que

favorable dans les cas de maladie gravidique tardive (EZES et BOURDON). Il ne faut cependant pas perdre de vue que la poursuite de cette grossesse n'est pas dépourvue de dangers pour le foetus.

BIENIARZ, FERNANDEZ-SEPULVEDA et CALDEYRO-BARCIA signalent l'apparition rapide de modifications du rythme cardiaque foetal dès qu'apparaît l'hypotension en cas de toxémie gravidique ; les contractions sont suivies d'épisode de bradycardie transitoire ou " dips " de type 2 qui signent un degré certain d'anoxie foetale. La perfusion d'Isoxsuprine devra donc être réalisée avec prudence. Tout danger d'accouchement étant écarté, la malade sera gardée sous surveillance médicale constante : par les examens complémentaires, l'hospitalisation permettra d'évaluer quotidiennement l'évolution du syndrôme. Dès qu'il y aura danger de souffrance foetale, le médecin devra juger de l'opportunité de déclencher l'accouchement par les voies naturelles ou de pratiquer une césarienne.

- L'incompatibilité sanguine : en cas d'incompatibilité foeto-maternelle, la responsabilité du médecin dans la poursuite de la grossesse est grande. Il déterminera le moment où les troubles qui menacent le foetus deviennent un danger plus grand pour celui-ci qu'une naissance prématurée provoquée ou spontanée. Si l'arrêt du travail prématuré est facilement obtenu dans ces cas, une aggravation progressive des signes biologiques d'incompatibilité sanguine commandera suivant l'âge de la grossesse la césarienne ou le déclenchement de l'accouchement par voie basse. Les premières tentatives de transfusion sanguine du foetus in utero pourraient donner des chances supplémentaires de survie à ces nouveaux-nés.

L'ictère maternel par hépatite virale a été observé dans le cas n° 26. La perfusion d'Isoxsuprine s'est montrée active pour inhiber le travail, mais le traitement n'a pas été poursuivi en raison du danger de souffrance foetale et maternelle.

Si l'éventualité de la mort foetale in utero n'est pas rare, les accouchements prématurés se voient beaucoup plus fréquemment : la possibilité d'aggravation secondaire de formes considérées comme bénignes devrait toutefois limiter à des cas d'exceptions l'administration du traitement.

CONCLUSION

L'étiologie de la menace d'accouchement prématuré reste souvent obscure ; devant l'urgence de la situation, il apparait nécessaire d'instituer un traitement symptomatique permettant d'obtenir dans les délais les plus brefs une sédation complète et durable de la contractilité utérine.

L'Isoxsuprine a été administrée par voie intraveineuse, intramusculaire puis orale chez 27 gestantes présentant une menace d'accouchement prématuré et chez deux patientes menacées d'avortement tardif au milieu et à la fin du cinquième mois de grossesse.

L'inhibition du travail a été obtenue dans 28 cas :

- dans une observation, l'accouchement n'a pu être différé ; il est survenu prématurément, moins de 24 H après le début du traitement chez trois autres patientes.

- la grossesse s'est prolongée de 1 à 7 jours dans quatre observations.

- dans les 21 derniers cas, le délai gagné jusqu'à l'accouchement, à terme ou près du terme théorique, est de 14 à 120 jours.

La statistique suivante porte sur 27 observations. Ont été écartés deux cas où l'échec était volontaire de notre part ; dans l'un d'entre eux, la mort foetale in utéro était suspectée à l'admission.

- le travail a été arrêté définitivement dans 21 cas, soit 77,8 %. Le délai gagné a permis la naissance d'enfants dont le poids était égal ou supérieur à 2.500 gr. Un de ceux-ci devait décéder d'une cardiopathie congénitale, les autres ont été d'élevage facile.

- la série des échecs compte 6 cas, soit 22,2%. Dans deux morts néo-natales, la prématurité a été mise en cause chez des enfants pesant 1080 g et 1600 g : les autres n'ont pas posé de problèmes ultérieurs.

La méthode utilisée a permis les conclusions suivantes :

- L'Isoxsuprine déprime la contractilité utérine.

. Lorsque l'indication est bien posée, menace d'accouchement prématuré nette, avec contractions utérines vérifiées cliniquement et dilatation cervicale peu importante, le travail est inhibé rapidement et de manière durable.

. L'existence d'une surdistension utérine ou d'une dilatation cervicale avec effacement, donnent moins de chances de succès. L'absence d'effets dépresseurs sur les centres nerveux du foetus justifie l'emploi de l'Isoxsuprine dans des cas considérés comme désespérés.

- Rançon de l'efficacité de cette thérapeutique :

la baisse tensionnelle habituellement observée chez la mère demande une surveillance médicale attentive ;

une hypotension coexistant avec des contractions utérines sera traitée par un vasopresseur périphérique.

Il nous est actuellement impossible par manque de recul de tirer des conclusions définitives sur la valeur de cette thérapeutique dans la prophylaxie de la prématurité. Les résultats obtenus devraient toutefois permettre à l'Isoxsuprine de trouver une place de choix parmi les médicaments utilisés dans le traitement de la menace d'accouchement prématuré.

VU,
STRASBOURG, le 18.6.1967
Le Président de Thèse.

R. GANDAR .

VU,
STRASBOURG, le 22.6.1967
Le Doyen de la Faculté de Médecine.

J. CLAVERT.

VU, et permis d'imprimer,
STRASBOURG le 23.6.1967
Le Recteur de l'Académie
Président du Conseil
de l'Université.

M. BAYEN.

BIBLIOGRAPHIE

ABDUL-KARIM R., ASSALI N.S.
Pressor response to angiotonin in pregnant and non pregnant women
Am. J. Obst. Gyn. , 1961, 82, 2 : 246-251.

ALVAREZ-BRAVO A., SERENO J.A., GARCIA-HIDALGO T., NORIEGA-GUERRA L., ARANDA-SERRANO A., ESTEVES-ARENAS A.
The action of isoxsuprine hydrochloryde on the uterine contractility.
Obst. & Gyn. Lat. Amer., 1962, 20, 1 - 2 : 111-121.

ALVER E.C., WHITE C.W., J.R., WEISS J.B., HEERDEGEN D.K.
An effect of succinylcholine on the uterus.
Am. J. Obst. Gyn., 1962, 83, 6 : 795-799.

APGAR V.
Outcome of prematurity.
Clin. Obst. & Gyn. In " Prematurity " , 1964, 7,3 : 741-748.

BIENIARZ J., FERNANDEZ-SEPULVEDA R., CALDEYRO-BARCIA R.
Effects of maternal hypotension on the human fetus.
II. Fetal heart rate in labors associated with cord around the neck and toxemia.
Am. J. Obst. Gyn., 1965, 92, 6 : 832 à 849.

BISHOP E.H., WOUTERSZ T.B.
Isoxsuprine, a myometrial relaxant.
A preliminary report.
Obst. Gyn. 1961, 17,4 : 442-446.

BISHOP E.H., WOUTERSZ T.B.
Arrest of premature labor
J.A.M.A. 1961, 178, 8 : 812-814.

BOURG R.
Etude de la cytologie vaginale gravidique au contraste de phase.
Diagnostic du terme et de l'accouchement prématuré.
Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. Franç. 1961, 13, 4 bis : 363-370

BRENNER W.E., HENDRICKS C.H.
Effect of medroxyprogesterone acetate upon the duration and characteristics of human gestation and labor.
Am. J. Obst. Gyn. 1962, 83, 8 : 1094-1098.

BRET A.J., COIFFARD P., MOTAMEDI
Releasine : son emploi et ses résultats au cours de la gravidité dans les menaces d'avortement et d'accouchement prématuré.
Rev. Franç. Gyn. Obst. 1963, 58, 9-10 : 649-668.

BRÜCKE F., HERTTING G., LINDNER A. et LOUDON M.
Zur Pharmakologie einer neuen gefässerweiternden Substanz aus der p-Oxy-Ephedrin. Reihe.
Wien. Klin. Wchnschr. 1956, 68, 11 : 183-186.

CALDEYRO-BARCIA R., NORIEGA-GUERRA L., CIBILS L.A., ALVAREZ H., POSEIRO J.J., POSE S.V., SICA-BLANCO Y., MENDEZ-BAUER C., FIELITZ C., GONZALEZ-PANIZZA V.H.
Effect of position changes in the intensity and frequency of uterine contractions during labor.

Am. J. Obst. Gyn. 1960, 80, 2 : 284-290.

CALDEYRO-BARCIA R., POSEIRO J.J.
Physiology of the uterine contraction
Clin. Obst. & Gyn. in " Physiology of Pregnancy " 1960, 3,2 : 386-408.

CAMPBELL C.
Obstetrical complications following intravenous isoxsuprine in the active phase of labour:
Am. J. Obst. Gyn. 1965, 91, 4 : 580-581.

CIBILS L.A., POSE S.V., ZUSPAN F.P.
Effect of 1-norepinehrine infusion on uterine contractility and cardiovascular system.
Am. J. Obs. Gyn. 1962, 84, 3 : 307-317.

CRAINICIANU A.
Les oestrogènes en thérapeutique obstétricale.
Rev. Franç. Gyn. Obst. 1965, 60, 11 : 685-699.

C SAPO A.I.
Model experiments and clinical trials in the control of pregnancy and parturition.
Am. J. Obst. Gyn. 1963, 85, 3 : 359-379.

CSAPO A.I., JAFFIN H., KERENYI T., LIPMAN J.I., WOOD C.
Volume and activity of the pregnant human uterus.
Am. J. Obst. Gyn. 1963, 85, 6 : 819-835.

DE WATTEVILLE H., VOLET B., BEGUIN F.
Les facteurs médico-sociaux dans l'étiologie de l'accouchement prématuré.
Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. Franç. 1963, 15, 1 bis : 173-196.

DUNGAN K.W., LISH P. M.
Extravascular smooth muscle actions of isoxsuprine.
Fed. Proc. 1958, 17 : 365 x

EMBREY P.M., GARRET W.J.
The effect of relaxin on the contractility of the human pregnant uterus. A tocographic study.
J. Obst. Gyn. Brit. Emp. 1959, 66, 4 : 594-597.

ERIKSSON G., WIQVIST N.
Action of isoxsuprine and its (+) isomer on the pregnant human uterus.
Am. J. Obst. Gyn. 1965, 91, 8 : 1076-1083.

ESKES T.K.A.B.
Effect of morphine upon uterine contractility in late pregnancy.
Am. J. Obst. Gyn. 1962, 84, 3 : 281-289.

EZES H., BOURDON R.
Action d'un vasolidatateur de synthèse sur certaines toxicoses hypertensives tardives de la grossesse.
Presse Médicale 1960, 68, 56 : 2.179-2.180.

FUCHS F., STAKEMANN G.
Treatment of threatened premature labor with large doses of progesterone.
Am. J. Obst. Gyn. 1960, 79, 1 : 172-176.

GREENHILL J.P.
" Obstetrics " 11 th Ed., 1088 p.
W.B. SAUNDERS COMPANY Ed. LONDON.

GUILHEM P., PONTONNIER A., GRYNFOGEL M., MONROZIES M., ESPAGNO G., PONTONNIER G., FOURNIE R.
Emploi de la 1,4 benzodiazepine en obstétrique.
Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. Franç. 1964, 16, 1 : 93-98.

HARTEMANN J., DELLESTABLE P., BRUNEL G.
Mortalité périnatale à la Clinique Obstétricale de Nancy (1962-1963).
Strasbourg Médical 1965, 16, 3 : 220-223.

HARTEMANN J., DELLESTABLE P., PIERRE A.
Morphine et accouchement prématuré.
Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. Franç. 1962, 14, 4 : 424-425.

HENDRICKS C.H.
The use of isoxsuprine for the arrest of premature labor.
Clin. Obst. & Gyn. In " Prematurity " 1964, 7,3 : 687-694.

HENDRICKS C.H., CIBILS L.A., POSE S.V., ESKES T.K.A.B.
The pharmacologic control of excessive uterine activity with isoxsuprine.
Am. J. Obst. Gyn. 1961, 82, 5 : 1064-1078.

HUTCHINSON H.T., NICHOLS M.N., KUHN C.R., VASICKA A.
Effects of magnesium sulfate on uterine contractility, intra-uterine fetus, and infant.
Am. J. Obst. Gyn. 1964, 88, 6 : 747-758.

HYMAN Ch., WINSOR T.
Physiological basis for the clinically observed circulatory effects of isoxsuprine.
Acta. Pharmacol. and Toxico. 1960, 17 : 58-68.

JOHNSON W.L., Mc GAUGHEY J.R.H.S., SCOGGIN W.A., WILSON L.A., THORNTON W.N.
Effect of certain smooth muscle de pressants on isolated human myometrial tissues.
Am. Obst. Gyn. 1963, 86, 3 : 296-302.

JOURDAN F., FAUCON G.
Actions vasculaires, périphérique et cérébrale, d'un dérivé de la phénoxyéthylamine : le C.A.A.40
Thérapie, 1959,XIV, : 1075-1085.

KAINDL F., PARTAN J., POLSTERER P.
Zur klinischen Anwendung eines neuen Vasodilatans.
Wien. Klin. Wchnschr. 1956, 68, 11 : 186-191.

KAINDL F., SAMUELS S.S., SELMAN D. and SHAFTEL H.
A new vasodilating and antispasmodic agent : Isoxsuprine hydrochloride.
Angiology 1959, 10 : 185-192.

KARIM M.
Isoxsuprine ant the human parturient uterus. A clinical and tokographic study.
J. Obst. Gyn. Brit. Comm. 1963, 70, 6 : 992-995.

KELLY J.V., POSSE N.
The hormone Relaxin in labor : studies of its effect on uterine contractions at term.

Obst. & Gyn. 1956, 8,5 : 531-535.

KUMAR D., ZOURLAS P.A., BARNES A.C.
In vitro and in vivo effects of magnesium sulfate on human uterine contractility.
Am. J. Obst. Gyn. 1963, 86, 8 : 1036-1040.

LACOMME M.
Pratique Obstétricale,1960, 1720 p. MASSON Ed. Paris.

LAFFONT A., EZES H.
Accouchement prématuré spontané.
Encyc. Méd. Chir. Obstétrique, tome II, 5076, A10 : 1-10.

LANVIN M.
Emploi respectif du buscopan et de l'algobuscopan en obstétrique.
Sem. Hôp. Paris. 1966, 42, 30 Janvier : 3 - 4.

LE BALC'H Y.M.
L'accouchement prématuré non provoqué.
Conf. Gyn. Obst. n° 4, 1964 (MALOINE Ed. , PARIS).

LICHTFUS C., GANDAR, R.
Le frottis vaginal à la fin de la grossesse.
Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. Franç. 1957, 9,4 : 446-448.

LISH P.M., DUNGAN K.W., PETERS E.L.
A survey of the effects of Isoxsuprine on non vascular smooth muscle.
J. Pharmacol. & Exper. Therap. 1960, 120 : 191-199.

LISH P.M., HILLYARD I.W., DUNGAN K.W.
The uterine relaxant properties of Isoxsuprine
J. Pharmacol. & Exper. Thérap. 1960, 129 : 438-444.

MAGNIN P., BERNEX J., FISCHER G.
Etude d'un dérivé de la Penyl-éthyl-amine dans les menaces de fausses couches et d'accouchements prématurés.
Lyon Méd. 1962, 207, 9 : 495-503.

MAJEWSKI J.T., JENNINGS T.
Further experiences with a uterine relaxing hormone in premature labor.
Obst. & Gyn. 1957, 9,3 : 322-325.

MASSON J.C., DEHALLEUX J.M., BURGER J.P., DREYFUS J.
Contribution à l'étude d'une nouvelle association thérapeutique : Phloroglucino-Triméthoxybenzène en pratique obstétricale.
Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. Franç. 1965, 17, 1 : 90-91.

MAYER M.
La prophylaxie de l'accouchement prématuré.
Sem. Hôp. Paris 1953, 36 : 1783-1789.

MERGER R.
Précis d'Obstétrique, 2ème Ed. 1964, 914 p. (MASSON Ed.) PARIS.

MERGER R., LEVY J., MELCHIOR J., NELLY B., CHADEYRON P.A.
L'action médicamenteuse sur la contraction utérine du travail. Etude clinique et manométrique des effets de certains médica-

ments.
Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. Franç. 1965, 17, 1 bis, : 141-191.

MERZ W.R., DOLIVO M., REVAZ C., BOSSART H., GETAZ D., PROD'HOM L.S.
L'influence de la contraction utérine sur l'enfant.
Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. 1965, 17, 1 bis : 193-236.

MINKOWSKI A.
L'avenir du prématuré.
Med. Infant. 1964, 71, 8 : 447-449.

MULLER P., DELLENBACH P., SZWARCBERG R.
Les effets du Diazepam dans les menaces d'interruption de grossesse.
Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. 1965, 17, 3 : 261-264.

PIGEAUD H., LEBRAT J.
Statistique des prématurés au cours des quatre dernières années à la Clinique Obstétricale.
Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. 1960, 12, 4 : 394-395.

PINTO R.M., LERNER U., MAZZOCCO N., GLAUBERMAN M.
The oxytocic action of intra-amniotic estradiol-17B on the pregnant human uterus.
Am. J. Obst. Gyn. 1966, 94, 6 : 876-880.

PINTO R.M., VOTTA R.A., MONTUORI E., BALEIRON H.
Action of estradiol 17 B on the activity of the pregnant human uterus.
Am. J. Obst. Gyn. 1964, 88, 6 : 759-769.

POSE S.V., CIBILS L.A., ZUSPAN F.P.
Effect of 1-epinephrine infusion on uterine contractility and cardiocascular system.
Am. J. Obst. Gyn. 1962, 84, 3 : 297-306.

RAMSEY E.M., CORNER G.W., DONNER M.W.
Serial and cineradioangiographic visualization of maternal circulation in the primate (hemochorial) placenta.
Am. J. Obst. Gyn. 1963, 86, 2 : 213-225.

RATOWSKY S., PADERNACHT E.D.
Relief of primary dysmenorrhea with isoxsuprine.
Clinical Medicine, 1961, 8 : 3 x

RENAUD R.
Communication lue au XXIème Congrès de la Fed. Soc. Gyn. Obst. de langue franç. Lausanne, Sept. 1965.

RENAUD R., VETTER B., REMLINGER L., CHESNET Y.
L'efficacité de l'Isoxsuprine dans les menaces d'accouchement prématuré.
Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. 1965, 17, 3 : 271-272.

RENAUD R., VETTER B., REMLINGER L., CHESNET Y.
L'efficacité de l'Isoxsuprine dans les menaces d'accouchement prématuré.
Strasbourg Médical 1965, 16, 8, 700.

Recherches sur les propriétés pharmacodynamiques du C.A.A. 40.
Etude fournie par les laboratoires Clin-Byla, juillet 1957.

ROBBINS R.A., ESTRARA T., RUSSEL C.
Supine hypotensive syndrome and abruptio placentae.
Am. J. Obst. Gyn. 1960, 80, 6 : 1207-1208.

SALA N.L., FISCH L.
Effect of acetylcholine and atropine upon uterine contractility in pregnant women.
Am. J. Obst. Gyn. 1965, 91, 8 : 1069-1075.

SCHMID J.R., HILLYARD I.W., NASH C.B.
Peripheral vasodilator action of isoxsuprine.
Fed. Proc. 1958, 17 : 410 x

SLATE W.G., MENGERT W.F.
Effect of relaxing hormone on the laboring human uterus.
Obst. & Gyn. 1960, 15, 4 : 409-414.

STANDER R.W., BARDEN T.P., THOMPSON J.F., PUGH W.R., WERTS C.E.
Fetal cardiac effects of maternal isoxsuprine infusion.
Am. J. Obst. Gyn. 1964, 89, 6 : 792-800.

STANDER R.W.
Phenethanolamines and inhibition of human myometrium.
Am. J. Obst. Gyn. 1966, 94, 6 : 749-765.

TOULOUSE R., MAFFEI J.L.
Utilisation du Valium en Obstétrique.
Rev. Franc. Gyn. Obst. 1965, 60, 4 : 263-270.

VASICKA A., KRETCHMER H.
Effect of conduction and inhalation anesthesia on uterine contractions.
Am. J. Obst. Gyn. 1961, 82, 3 : 600-611.

VOULGARIS D.M.
Dysmenorrhea ; treatment with isoxsuprine.
Obst. & Gyn. 1960, 15, 2 : 220-222.

WARE D., HAYNES D.M.
A study of relaxin in primigravidas.
Am. J. Obst. & Gyn. 1962, 83, 6 : 792-794.

WHITELAW M.J., BERTELSEN H., NOLA V.and FOX L.P.
Isoxsuprine and duration of labor im primigravidas
Am. J. Obst. Gyn. 1961, 82, 5 : 1198-1199.

WHITELAW M.J., FOX LP., BERTELSEN H. and NOLA V.
The use of intravenous isoxsuprine (vasodilan) in premature labor and term labor in primigravida.
Int. Fed. of Gyn. and Obst.
III Weltkongress, Wien BAND III, 3-9 Sept. 1961 : 372.

WOOD C., ELSTEIN M., PINKERTON J.
The effect of progestogens upon uterine activity
J. Obst. Gyn. Brit. Comm. 1963, 70, 5 : 839-846.

ZUSPAN F.P., CIBILS L.A., POSE S.V.
Myometrial and cardio vascular responses to alterations in plasma epinephrine and norepinephrine.
Am. J. Obst. Gyn. 1962, 84, 7 : 841-851.

ZUSPAN F.P., NELSON G.H., AHLQUIST R.P., LIPKO, THOMPSON A.
Epinephrine infusions in normal and toxemic pregnancies
I. Nonesterified fatty acids and cardiovascular alterations.
Am. J. Obst. Gyn. 1964, 90, 1 : 88-98.

ZUSPAN F.P., NELSON G.H., AHLQUIST R.P.
Epinephrine infusions in normal and toxemic pregnancies.
II. - Plasmaglucose, non esterified fatty acids and epinephrine norepinephrine alterations.
Am. J. Obst. Gyn. 1965, 92, 8 : 1102-1106.

x Indique les travaux qui n'ont pu être consultés dans l'original.

IMPRIMERIE COOPERATIVE DE L'A. F. G. E. S. STRASBOURG